DIE WIRKUNG VON BENCYCLAN, FLUNARIZIN UND NAFTIDROFURYL AUF EINEN EXPERIMENTELL ERZEUGTEN DAUERNYSTAGMUS

Erich Klaus Schmidtmayer

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0035

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenkranke der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. H. Naumann

DIE WIRKUNG VON BENCYCLAN, FLUNARIZIN UND NAFTIDROFURYL AUF EINEN EXPERIMENTELL ERZEUGTEN DAUERNYSTAGMUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erich Klaus Schmidtmayer
aus
Ravensburg

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:
Priv. Doz. Dr. H. Scherer
Mitberichterstatter:
Prof. Dr. H. H. Naumann
Dekan:
Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:
5. Juli 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG

1. Vasodilatatoren 1
2. Vasoaktive Substanzen 1
3. Bedeutung des Schwindels 2
4. Objektivierbarkeit von Gleichgewichtsstörungen 3
5. Experimentelle Labyrintherregung 3

II. VORBEMERKUNGEN

1. Wesen des Nystagmus 5
2. Kalorische Labyrinthreaktion 5
3. Eigene Aufgabenstellung 6

III. BENCYCLAN

1. Zusammensetzung 7
2. Wirkung 7
3. Indikationen und Kontraindikationen 9
4. Dosierung 10

IV. FLUNARIZIN

1. Zusammensetzung und Eigenschaften 11
2. Wirkung auf Gefäße, Stoffwechsel und Nervensystem 13
3. Indikationen und Kontraindikationen 14
4. Verträglichkeit und Nebenwirkungen 15

Seite

V. NAFTIDROFURYL

1. Zusammensetzung 16
2. Periphere und zerebrale Wirkungen 17
3. Einfluß auf den Gleichgewichtssinn 18
4. Indikationen und Kontraindikationen 19

VI. METHODE

1. Versuchspersonen 20
2. Verabreichung der Medikamente 21
3. Thermostimulator 21
4. Aufzeichnung und Auswertung der Nystagmogramme 24
5. Durchführung der Experimente 26

VII. ERGEBNISSE

1. Zwischenauswertung der Versuche mit zehn Probanden 28
2. Endgültige Mittelwerte nach Untersuchung von 25 Personen 35
3. Nebenwirkungen der Medikamente und experimentelle Schwierigkeiten 43
4. Deskriptive Statistik 44
5. Standardabweichung der Einzelwerte 48
6. Variationskoeffizienten 48
7. Deutlichkeit der verschiedenen Wirkungen 53

Seite

VIII. DISKUSSION

1. Methodische Schwierigkeiten 56
2. Resultat unserer Untersuchungen 57
3. Einfluß der Mehrdurchblutung 58
4. Sedierende und metabolische Wirkungen 59

IX. ZUSAMMENFASSUNG

1. Versuchsaufbau 61
2. Ergebnisse 62
3. Beurteilung 63

X. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

1. VASODILATATOREN

Etwa um 1930 trat eine neue Gruppe von Medikamenten in Erscheinung, deren gemeinsames Merkmal eine gefäßerweiternde Wirkung war. Unter dem Begriff "Vasodilatatoren" wurden sie in die Therapie der Durchblutungsstörungen aufgenommen.

Zunächst handelte es sich um Substanzen wie Nikotinsäure, Papaverinabkömmlinge, Imidazolin und Purinkörper (5, 11, 32, 33, 42, 62, 64, 81, 83, 105, 109, 127, 128, 138, 141, 144, 163, 174, 175, 184, 199, 208, 210).

In neuerer Zeit kam eine immer größer werdende Anzahl von Xanthinderivaten, Abkömmlingen der Nikotinsäure und Präparaten aus bisher nicht erforschten chemischen Stoffgruppen mit der Indikation "Durchblutungsstörungen" auf den Markt. Die ROTE LISTE 1971 enthält davon nicht weniger als 523 Spezialitäten.

Es gibt aber auch viele Untersucher, die von der gefäßerweiternden Wirkung dieser Arzneimittel nichts halten. Sie stellen eine Verbesserung nur der Haut-, nicht aber Muskelversorgung, Blutdruckabfall und periphere Minderdurchblutung durch proximale Eröffnung arterio-venöser Anastomosen fest und behaupten, daß eine bloße Übungsbehandlung genauso wirksam sei, Gefäße in ischämischen Bereichen eh schon maximal erweitert und bei arteriosklerotischer Veränderung nicht mehr dilatationsfähig seien (41, 71, 72, 87, 93, 99, 101, 118, 125, 185, 218).

2. VASOAKTIVE SUBSTANZEN

In den letzten Jahren zeichnen sich nun neue Interpretationsmöglichkeiten für die Wirkung der Vasodilatatoren ab.

Es wurden bei einzelnen von ihnen Eigenschaften entdeckt wie Hemmung der Thrombozytenaggregation und -adhäsivität, Verstärkung

der Streptokinasewirkung, selektive Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke für Glucose, Vermehrung der energiereichen Phosphate, Antagonismus gegenüber Serotonin und Förderung der Kollateralenbildung (29, 39, 54, 57, 65, 66, 67, 68, 76, 97, 99, 100, 108, 110, 111, 122, 124, 126, 131, 132, 139, 145, 159, 162, 166, 167, 199, 203, 205, 209, 217, 225).

Der Ausdruck "vasoaktive Substanzen" wird geprägt als Zeichen für das erweiterte Wirkungsspektrum (1, 17, 20, 35, 43, 56, 67, 82, 97, 114, 124, 126, 132, 139, 140, 156, 167, 188, 205, 208, 224, 225, 226).

Hinsichtlich ihrer zerebralen Wirkungsmöglichkeiten ist man allerdings noch sehr geteilter Meinung (9, 12, 19, 20, 28, 35, 44, 45, 68, 82, 88, 103, 105, 106, 107, 111, 112, 124, 131, 132, 150, 161, 201, 222, 224, 225).

3. BEDEUTUNG DES SCHWINDELS

Bei den meisten vasoaktiven Präparaten wird als Indikation unter anderem auch "Schwindel" angegeben (3, 9, 15, 27, 28, 35, 44, 56, 96, 111, 112, 121, 132, 150, 161, 182, 188, 205, 224, 226).

Nach FISCHER, 1979, klagen fünfundsechzig Prozent der Patienten in der Allgemeinpraxis über Schwindel im vergangenen Jahr, bei achtzehn Prozent tritt er wiederholt auf. Oft geht damit eine starke vegetative Symptomatik einher, die sich bis zum Vernichtungsgefühl steigern kann (9, 86, 129, 173, 193).

Das Erreichen höherer Lebensalter, die Zunahme der Arteriosklerose, an deren Folgen 1937 noch vierzehn Prozent, 1967 schon vierundfünfzig Prozent starben, Umweltstress, Alkohol und Nikotin, Schlafmittel und Abgase werden dafür verantwortlich gemacht (29, 96, 111, 131, 187, 201).

4. OBJEKTIVIERBARKEIT VON GLEICHGEWICHTSSTÖRUNGEN

Um vom Symptom "Schwindel" und der möglichen Beeinflussung durch Medikamente objektive Werte zu erhalten, muß der dabei gewöhnlich auftretende Nystagmus aufgezeichnet werden (3, 35, 44, 111, 119, 168, 176, 177, 178, 182).

Dieser Nystagmus kann aber im Laufe einer Gleichgewichtsstörung stark wechseln. Oft bessert er sich von selbst wieder. Deshalb läßt sich die Wirkung eines Arzneimittels in solchen Fällen nur dann eindeutig feststellen, wenn die Zahl der untersuchten Patienten sehr hoch ist. Es stimmen aber nur wenige Krankheitsfälle wirklich völlig überein. Die Ergebnisse sind dann nur begrenzt verwertbar.

Um diesen Unsicherheiten aus dem Weg zu gehen, werden Medikamentwirkungen gewöhnlich am experimentell erzeugten Nystagmus bei Normalpersonen untersucht.

5. EXPERIMENTELLE LABYRINTHERREGUNG

Für Arzneimittelprüfungen ist der Drehstuhl das meistverwendete Untersuchungsgerät wegen der genauen Dosierbarkeit des Reizes, nämlich der Beschleunigung (178, 182). Die Dauer der Reizapplikation ist aber auf wenige Minuten begrenzt, weil die Umdrehungsgeschwindigkeit des Drehstuhls zu hoch wird. Der Wirkungsverlauf des Medikaments wird dann durch wiederholte Beschleunigungsreize im Abstand von einer viertel, halben oder ganzen Stunde punktuell gemessen (176, 178, 179).

Verwendet man die kalorische Labyrintherregung zur Erzeugung des Nystagmus, so kann über längere Zeit gereizt werden. Eine solche kalorische Dauerreizung wird jedoch bisher selten durchgeführt, weil es schwierig ist, das aus dem Gehörgang herausfließende Wasser so abzuleiten, daß die Versuchsperson nicht naß wird. Sie muß außerdem völlig ruhig liegenbleiben, was für die Dauer einer Langzeituntersuchung kaum möglich ist.

Durch die Entwicklung eines halbgeschlossenen Wasserkreislaufsystems in Form einer Sonde an einem Durchlauferhitzer können wir nun auch eine Langzeitkalorisation durchführen (194, 196).

II. VORBEMERKUNGEN

1. WESEN DES NYSTAGMUS

Als Nystagmus bezeichnet man ein schnelles, weitgehend unwillkürliches und rhythmisch anhaltendes Augenzittern. Beide Bulbi führen in gleichem Wechsel langsamere Deviationen und schnellere Korrekturbewegungen in die entgegengesetzte Richtung aus.

Die langsamen Phasen sind gewöhnlich labyrinthär bedingt und werden physiologischerweise durch Kopfbewegungen ausgelöst. Sie ermöglichen ein längeres Fixieren der Gegenstände und dienen der Gesamtorientierung durch das Vermeiden von Scheinbewegungen des Raumes.

Die schnellen Nystagmusphasen werden zentral von der Formatio reticularis aus veranlaßt und sind meist mit einem Lidschlag verbunden. Sie sind notwendig wegen der begrenzten Bewegungsmöglichkeit der Augen. Weil die schnellen Komponenten besser erkennbar sind, wird der Nystagmus üblicherweise nach ihrer Richtung benannt.

Ein physiologischer Nystagmus tritt oft schon auf bei einer Drehbeschleunigung von 0,05 Grad/Sekunde^2, wie sie bei der rotatorischen Vestibularisprüfung mit dem Drehstuhl genau eingestellt werden kann. Beschleunigung bewirkt Nystagmusausschläge zur gleichen Seite, Entschleunigung aufgrund Weiterbewegen der Endolymphe solche zur Gegenseite (30, 60, 129, 169, 185, 202, 204).

2. KALORISCHE LABYRINTHREAKTION

Ein experimentell erzeugter Nystagmus entsteht bei der Kalorisation nach HALLPIKE und FITZGERALD mit Wasser von dreißig und vierundvierzig Grad Celsius. Dazu hebt der Proband im Liegen den Kopf um dreißig Grad an, damit sich die horizontalen Bogengänge in der senkrechten, sogenannten Optimumslage nach BRÜHNINGS be-

finden. Durch Spülung des äußeren Gehörgangs wird dann über den Knochen der hinteren Gehörgangswand der äußere horizontale Bogengangsschenkel temperiert. Dabei kommt es durch lokale Änderung der spezifischen Dichte zu einer Zirkulation der Endolymphe und entsprechenden Cupulaauslenkung. Warmes Wasser bewirkt Nystagmus zur gleichen Seite, kaltes Wasser zur Gegenseite.

Jedes Vestibularorgan kann für sich getrennt erregt werden, allerdings auf unphysiologische Weise, was das Reizergebnis besonderen Bedingungen unterwirft (15, 25, 30, 52, 119, 135, 137, 147, 164, 168, 169, 172, 198, 202, 204, 215, 219).

3. EIGENE AUFGABENSTELLUNG

Unser Ziel war es nun, den Einfluß von drei "vasoaktiven" Medikamenten auf einen kalorisch erzeugten Dauernystagmus möglichst unter Standardbedingungen am Menschen kontinuierlich zu messen.

Wir untersuchten auf diese Weise zum ersten Mal eine noch in Erprobung befindliche, neu entwickelte Substanz namens Flunarizin im Vergleich mit den beiden gut bekannten Präparaten Bencyclan und Naftidrofuryl.

Durch Verwendung des "Thermostimulators" war es möglich, einen experimentellen Nystagmus von gleichbleibender Stärke über eine ausreichend lange Versuchszeit aufrecht zu erhalten.

Gleichzeitig bemühten wir uns, Veränderungen der vestibulären Reaktion zu vermeiden, wie sie durch Müdigkeit oder Habituation verursacht werden können (2, 3, 4, 6, 8, 20, 21, 30, 38, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 61, 74, 78, 89, 90, 113, 118, 119, 143, 154, 158, 169, 173, 178, 196, 197, 216).

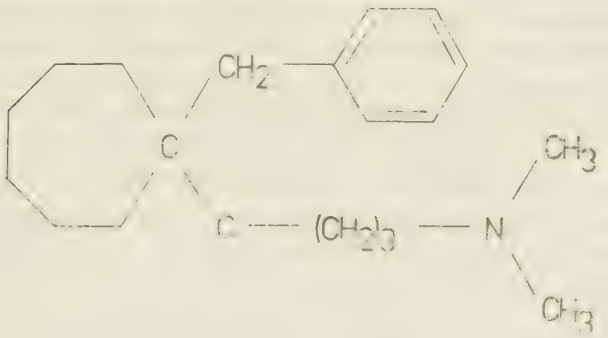
Dabei gehen wir davon aus, daß bei einer Verminderung des kalorischen Nystagmus durch unsere Medikamente grundsätzlich auch bei Schwindelgefühlen eine antivertiginöse Wirksamkeit von ihnen zu erwarten sein wird (9, 30, 35, 111, 119, 176, 179, 182, 197, 204, 216, 226).

III. BENCYCLAN

1. ZUSAMMENSETZUNG

Bencyclanum ist der "generic name" der chemischen Verbindung N-(3-(1-Benzyl-cycloheptyl-oxy)-propyl)-N,N-dimethyl-ammonium-hydrogenfumarat. Es ist also ein basischer Äther eines substituierten Cycloalkanols mit der Strukturformel

Abbildung 1:



Die Substanz wurde 1963 von ungarischen Forschern entwickelt (180). In der Bundesrepublik Deutschland wird Bencyclan-hydrogenfumarat von der Firma Dr. THIEMANN GmbH in Lünen unter der Handelsbezeichnung FLUDILAT® vertrieben.

2. WIRKUNG

Bencyclan soll auf die glatte Gefäßmuskulatur gleich stark erschlaffend wirken wie Papaverin. Auch die Gefäße von Hirn, Sehnerv und Retina erweitert es angeblich genauso wie Kohlendioxid,

das eine der wirkungsvollsten Substanzen auf diesem Gebiet ist. Regionalen Messungen zufolge wird die Blutversorgung der Extremitäten- und Herzmuskulatur, von Haut- und Piagefäßen und ischämischen Gehirnarealen durch Bencyclan erhöht, die der Nieren dagegen vermindert. Dabei soll das Medikament nicht nur bestehende Kollateralen eröffnen, sondern auch die Ausbildung neuer beschleunigen und deshalb über den direkten pharmakologischen Einfluß hinaus wirksam sein (11, 16, 42, 58, 75, 81, 112, 138, 139, 140, 141, 142, 145, 151, 157, 175, 180, 205, 208, 210, 224).

Bencyclan vermindert angeblich hochsignifikant die Vollblutviskosität und Gerinnselretraktion. Durch spezifische Hemmung der Plättchenwirkung von ADP und Adrenalin sollen Adhäsion, Aggregation und Ausbreitung der Thrombozyten um zehn bis sechzig Prozent herabgesetzt werden, ebenso die Aggregationsneigung der roten Blutkörperchen. Nach experimentellen Untersuchungen stabilisiert das Arzneimittel die Erythrozytenmembran und wirkt der Lactat-bedingten Versteifung der roten Blutkörperchen entgegen, was bei lokaler Minderdurchblutung zu einem positiven steal-effect führen kann. Außerdem soll es in spezifischer Weise die Streptokinase aktivieren und dadurch nicht nur antithrombotisch sondern auch fibrinolytisch wirksam sein (39, 54, 66, 100, 134, 139, 162, 180, 203, 205, 217).

Schließlich werden dem Bencyclan minortranquillisierende und dem Lidocain vergleichbare lokalanästhetische Eigenschaften zugeschrieben. Die Wirkung von Serotonin hemmt es angeblich fast genauso wie DESERIL, welches das stärkste bekannte Gegenmittel darstellt. Auch soll das Medikament ohne Entkopplung die oxidative Phosphorylierung, hochspezifisch die Aktivität der Natrium-Kalium-abhängigen TransportATPase und dosisabhängig die Calcium-Aufnahme herabsetzen. Dagegen ist angeblich sein metabolischer Einfluß auf den CAMP-Gehalt durch nicht-kompetitive Hemmung der Phosphodiesterase hundertmal geringer als derjenige des Papaverins. Verschiedenen Beobachtungen zufolge bewirkt das Medikament peripher und zentral eine Zunahme des Sauerstoffdrucks und eine Abnahme der Lactatazidose. Im Tierversuch führt Bencyclan an der Blut-Hirn-Schranke zu einer signifikanten Permeabilitätserhöhung für Glucose und Albumin, nicht aber

Evans blue und Calcium, wobei unentschieden ist, ob es sich dabei um eine toxische Wirkung handelt (81, 97, 114, 130, 139, 141, 145, 159, 180, 205, 209).

3. INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Die Indikationen für die Anwendung von Bencyclan sind weit gefaßt.

Danach soll Bencyclan in erster Linie die Erscheinungen der zerebralen Gefäßsklerose bessern wie Müdigkeit, Schlafstörungen, depressive Stimmung, Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit, Nachlassen der psychischen und geistigen Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Ohrensausen und auch Schwindel. Bei Apoplexie und postapoplektischen Zuständen wird es ebenfalls verwendet.

Angeblich soll es außerdem wirksam sein bei arteriosklerotisch bedingten peripheren Durchblutungsstörungen und Extremitätenverschlüssen der Stadien II bis IV nach FONTAINE.

Das Medikament soll auch günstig beeinflussen diabetische Angiopathien, Endangiitis obliterans und funktionelle Durchblutungsstörungen wie Morbus RAYNAUD, Akrozyanose und vasomotorische Kopfschmerzen. Schließlich halten manche Bencyclan für angezeigt bei Angina pectoris und Myokardinfarkt, Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen (1, 11, 14, 16, 27, 28, 42, 58, 62, 75, 112, 133, 139, 150, 151, 161, 175, 180, 205, 208, 209, 210, 224).

Kontraindiziert ist Bencyclan nach Angabe der Hersteller bei raumfordernden Hirnprozessen und schwerer Niereninsuffizienz. Auch muß es vorsichtig angewendet werden bei Prostatahypertrophie mit Restharnbildung. Vor parenteraler Verabreichung des Medikaments ist eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder Kollapsneigung auszuschließen. Dagegen scheint nach neueren Untersuchungen seine Anwendung bei Glaukom ungefährlich zu sein (69, 138, 145, 152, 156, 189).

4. DOSIERUNG

Im Handel erscheint Bencyclan in Form von 100-Milligramm-Dragees und 50-Milligramm-Brechampullen.

Als tägliche Dosierung werden empfohlen drei bis sechs Dragees, drei bis maximal zehn Ampullen oder entsprechende Kombinationen.

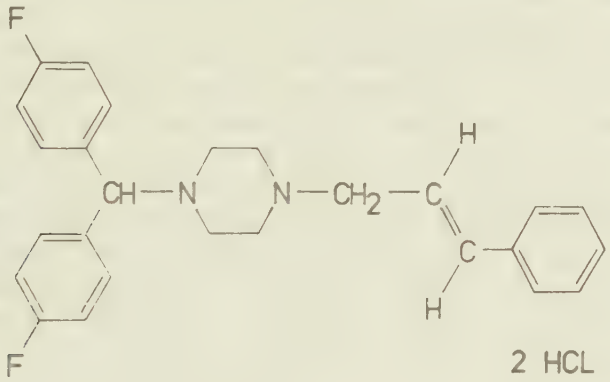
Die parenterale Anwendung kann tief intragluteal, intraarteriell oder auch langsam in größere Venen erfolgen. Möglicherweise muß die Einstichstelle gewechselt oder das Medikament mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. Unerwartete Schmerzen zwingen zum Abbruch. Paravasale Injektionen können lokale Entzündungen hervorrufen (26, 130, 205).

IV. FLUNARIZIN

1. ZUSAMMENSETZUNG UND EIGENSCHAFTEN

Flunarizin ist die Bezeichnung für die chemische Verbindung (trans)-1-cinnamyl-4-(bis(p-fluorphenyl)methyl)piperazin-dihydrochlorid. Sie besitzt die Strukturformel

Abbildung 2:



Die Substanz erscheint zur Zeit in Form des Präparates SIBELIUM® neu im Handel.

Sie ist eine Weiterentwicklung des Cinnarizins. Dieses Pharmakon ist unter den Spezialitätennamen DIMITPONAL und STUTGERON seit rund zwanzig Jahren wohlbekannt. Es liegt also nahe, die Wirkung von Flunarizin nach ihm als Referenzmedikament zu beurteilen.

Vergleicht man den chemischen Aufbau der beiden Arzneimittel, zeigt sich, daß Flunarizin eine difluorierte Form des Cinnarizins darstellt. Eine solche Übereinstimmung der Formeln läßt in erster Annäherung ähnliche Eigenschaften erwarten. Cinnarizin ist allge-

mein bewährt bei allen Erscheinungen zerebraler und peripherer Durchblutungsstörungen und besonders auch vestibulären Beschwerden. Tatsächlich weisen die ersten Untersuchungen mit Flunarizin in dieselbe Richtung, wobei es im Vergleich zu Cinnarizin sogar besser antivertiginös wirksam zu sein scheint.

Bei beiden Medikamenten handelt es sich um Erzeugnisse der JANSSEN GmbH in Düsseldorf (3, 20, 117, 122, 147, 156, 163, 176, 178, 182, 216, 225).

Der vestibulare Einfluß von Cinnarizin ist besonders eingehend erforscht (44, 121, 122, 178, 188). Schon PHILLIPZOON, 1959, berichtete von seiner signifikanten Wirkung auf den Nystagmus und Schwindel nach Experimenten mit Kaninchen auf der Drehplatte und Parallelschaukel und Humanversuchen, in denen dagegen Scopolamin, NEMBUTAL und LARGACTIL erfolglos waren. Andere fanden bei ähnlichen Tierversuchen und Drehstuhlprüfungen am Menschen nach elektroystagmographischer Auswertung eine dosisabhängige Verringerung der Reaktion (121, 176). Cupulometrische Messungen an Normalpersonen wurden vorgenommen und Doppelblindversuche beispielsweise mit MENIERE-Patienten durchgeführt, die eine hochsignifikante Wirksamkeit des Medikaments ergaben (3, 182). Dasselbe zeigte sich beim kalorisch erzeugten Nystagmus an Normalpersonen und Patienten mit Schwindel nach Spülung mit Wasser von dreißig und vierundvierzig Grad Celsius (3). Auch die vegetativen Folgeerscheinungen, die auf der Drehschaukel auftreten, und Schwindelbeschwerden der Patienten wurden durch das Arzneimittel subjektiv leichter. Objektiv bestätigten das in signifikanter Weise Elektronystagmogramme und Gleichgewichtsprüfungen (3, 44, 182). ASCHOFF war in siebzig Prozent der Fälle mit seiner antivertiginösen Behandlung erfolgreich. TRUMBULL et al., 1969, stellten in sehr umfangreichen Blinduntersuchungen von sechzig Präparaten an vierundzwanzigtausend Personen auf hoher See nur bei Cinnarizin neben Phenglutarmid eine signifikante Antinausea-Wirkung fest.

OOSTERVELD, 1969, erprobte die neu entwickelte Substanz Flunarizin. Er fand bei intraperitonealer Verabreichung bei Kaninchen auf der Drehschaukel eine deutliche Abnahme des Nystagmus, die offenbar

von der Medikamentmenge nicht unmittelbar abhängig war. Später konnte dann in einem vergleichenden Doppelblindversuch an zehn jugendlichen Normalpersonen auf der Drehschaukel eine signifikante vestibuläre Wirksamkeit von Flunarizin gesichert werden. Dabei verhalten sich letzteres und Cinnarizin per os erwartungsgemäß sehr ähnlich hinsichtlich Wirkungsweise, zeitlichem Verlauf und Nebenwirkungen. Bemerkenswert ist aber, daß sich das neue Arzneimittel noch in fünfzig Prozent geringerer Dosierung gegenüber Cinnarizin immer als stärker und länger Nystagmus vermindernd erweist und so dem alten Antivertiginosum überlegen erscheint (178).

2. WIRKUNG AUF GEFÄSSE, STOFFWECHSEL UND NERVENSYSTEM

Hinsichtlich der Wirkungsweise beider Medikamente gibt es verschiedene Ansichten. P.A.J. JANSSEN synthetisierte Cinnarizin als chemisch und pharmakologisch neuartige Substanz. In der LISTE PHARMINDEX, 1973, wird es dann nach Herstellerangaben als Vasodilatator geführt. BEHRENS, 1966, berichtete von der Erweiterung der Koronargefäße durch das Präparat und macht dafür eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur verantwortlich. MEHMKE, 1967, bekräftigt dessen Feststellung, daß bei Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen auch eine Erweiterung der Hirngefäße eintritt.

Schon WILKE, 1966, meint aber, daß an der beobachteten deutlichen Normalisierung des kleinen, Koronar- und Hirnkreislaufs zusätzlich Stoffwechselwirkungen des Arzneimittels wahrscheinlich beteiligt sind. Man glaubt, diesen "vasoaktiven" Einfluß am Gehirn zum Teil erklären zu können mit einer arteriellen Zunahme der Kohlendioxid-Konzentration von rund dreißig Prozent (20). Andere halten außer dem Kohlendioxid-Mechanismus einen zentralen Acetylcholin-Antagonismus, eine Serotonin- oder Noradrenalin-Stoffwechselhemmung als weitere metabolische Eigenschaften des Pharmakons für möglich.

PHILLIPZOON, 1959, bezeichnet Cinnarizin als Antihistaminikum. Auch ASCHOFF verwendet es als Antivertiginosum dieser Stoffgruppe. TRUMBULL et al., 1960, weisen hin auf die enge chemische Verwandtschaft zu Meclizin. Dabei handelt es sich ebenfalls um einen Histaminhemmer mit zentral beruhigender Wirkung, der unter dem Spezialitätennamen BONAMINE^{R} ein wohlbekanntes Antiemetikum und Antinausea-Präparat darstellt. Tatsächlich besitzen Cinnarizin und Flunarizin das typische Grundgerüst der reversibel kompetitiven Histaminrezeptorenblocker, sodaß vielleicht sedierende Eigenschaften bei ihrer vestibulären Wirksamkeit eine Rolle spielen (147, 194).

OOSTERVELD, 1967, glaubt, daß Flunarizin an den Sinnesrezeptoren im Labyrinth angreift. In Übereinstimmung damit kann er in späteren Versuchen mit dem Medikament bei einer Verkürzung der postrotatorischen Nystagmusdauer eine entsprechende Abnahme der Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phasen statistisch sichern, die ja peripher veranlaßt sind. Nachdem neuerdings in der Endolymphe Calciumionen nachgewiesen sind, vermutet man schließlich auch da Zusammenhänge mit der Wirkungsweise von Cinnarizin und Flunarizin, die beide den Einstrom von Calcium in die Zellen hemmen.

3. INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Indiziert erscheint Cinnarizin bei allen Symptomen peripherer und zerebraler Durchblutungsstörungen, Erkrankungen und Irritationen des Innenohrs und dabei besonders den vestibulären Beschwerden (156, 189). Im einzelnen soll bei der Hirnarteriensklerose in rund zwei Drittel der Fälle nach kurzer Zeit eine subjektive Besserung und nach mehreren Wochen eine objektivierbare Mehrdurchblutung erreichbar sein (225). In etwa gleichem Umfang werden angeblich die vaskulär bedingten Depressionen und involutive mehr als endogene Formen durch das Medikament günstig beeinflußt (20). Der Tinnitus aurium soll ähnlich gut auf die Behandlung ansprechen, während die Erfolge bei der Presbakusis nur halb so groß sind (163). Flunarizin ist zweifellos sehr wirksam gegen Schwindel (178).

Kontraindikationen sind bei beiden Arzneimitteln bisher nicht bekannt.

4. VERTRÄGLICHKEIT UND NEBENWIRKUNGEN

Ihre Verträglichkeit ist im allgemeinen gut. Nach eingehender Untersuchung durch dreizehn verschiedene Prüfer verhält sich Cinnarizin blutdruckneutral, verändert weder die Blutsenkungsgeschwindigkeit noch das Gesamtcholesterin oder andere Blutwerte, beeinträchtigt nicht die Nieren- und Leberfunktion und ist frei von Nebenwirkungen (116, 216, 225).

Bei besonders prädisponierten Personen kommt es allerdings gelegentlich zu vorübergehenden Sedierungserscheinungen. Dabei verursachen klinische Dosen von etwa 45 Milligramm Cinnarizin oder 30 Milligramm Flunarizin in wenigen bis ungefähr zehn Prozent Schläfrigkeit, die durch Amphetamine ohne Beeinträchtigung der übrigen Wirkungen beseitigt werden kann. Selten beobachtet man motorische Unruhegefühle, die wie die Müdigkeit auch bei anderen Antihistaminika auftreten (3, 20, 44, 147, 178, 194, 225).

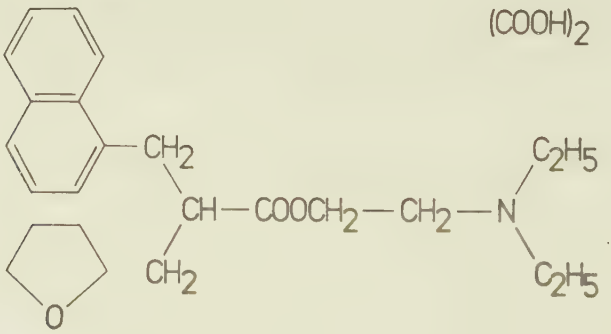
V. NAFTIDROFURYL

1. ZUSAMMENSETZUNG

Naftidrofuryl ist der patentrechtlich geschützte und einzige Wirkstoff der Präparate DUSODRIL^{R} im In- und PRAXILENE^{R} im Ausland und wird hergestellt von der LIPHA-Arzneimittel GmbH in Essen.

Chemisch handelt es sich um 3-(1-Naphtyl)-2-Tetrahydrofuryl-propionsäure-beta-diaethylesterhydrogenoxalat mit der Strukturformel

Abbildung 3:



Physikalisch zeichnet sich die Substanz mit der Summenformel $C_{26}H_{35}NO_7$ und dem Molekulargewicht 473,54 aus durch die Bildung weißer Mikrokristalle, Löslichkeit in Wasser, Äthanol, Chloroform, nicht Äther und einem Schmelzbereich von 107 bis 110 Grad Celsius.

Vor etwa zehn Jahren wurde das Medikament in Europa auf den

Markt gebracht als "Angio- und Stoffwechselaktivator zur Behandlung zerebraler und peripherer Durchblutungs- und Nutritionsstörungen". Inzwischen liegen über diese in Anspruch genommenen Eigenschaften zahlreiche Untersuchungsergebnisse vor (5, 17, 19, 22, 29, 32, 36, 45, 55, 67, 68, 76, 105, 111, 124, 127, 128, 131, 132, 144, 160, 184, 206, 222, 226).

2. PERIPHERE UND ZEREBRALE WIRKUNGEN

Naftidrofuryl soll subjektiv und objektiv eine periphere Durchblutungssteigerung bewirken von wenigstens 79 Prozent bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit ohne wesentliche Blutdruckänderung, weil die periphere Widerstandsabnahme durch eine signifikante Vergrößerung des Schlagvolumens kompensiert wird. Die gleichen Beobachtungen machte man auch bei diabetesbedingten Gefäßläsionen, spastischen Angioneuropathien und der prä- und postoperativen Behandlung chirurgischer Gefäßrekonstruktionen, wo die Wirkung des Medikaments einer sympathischen Grenzstrangresektion vergleichbar erscheint. In einem Fall wurde bei signifikanter Mehrdurchblutung der kranken Extremität gleichzeitig auf der Gegenseite eine Minderdurchblutung der gesunden Gliedmaße um vierundzwanzig Prozent festgestellt als Zeichen für ein Anti-borrowing-lending-phänomen, in anderen Versuchen sah man direkt Kapillarerweiterungen, Eröffnung von Kollateralen, Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit, ein Hellerwerden der roten Blutsäule mit Verringerung des perivasalen Ödems, Auflösung von Erythrozytenhaufen und Normalisierung der Blutkörperchenform (5, 19, 35, 37, 45, 55, 56, 68, 76, 77, 98, 102, 105, 127, 128, 132, 144, 160, 184, 199, 201, 206).

KLEIN, 1971, fand bei Patienten mit zerebraler Gefäßsklerose, daß Naftidrofuryl außerdem den Widerstand in den Karotiden und Arteriae vertebrales um durchschnittlich sechzig Prozent senkt, die Gefäßelastizität verbessert und Durchblutung erhöht. In etwa zwei Drittel der Fälle soll sowohl subjektiv als auch objektiv eine signifikante Besserung der geistigen Leistung, Orientierung und Merkfähigkeit, von Gedächtnis, Stimmung und im ge-

samten Verhalten, aber auch beispielsweise der Sehleistung eintreten. Ähnlich hoch veranschlagen Neurologen und Psychologen die Erfolge bei organischen Psychosyndromen, Schädeltraumata, zerebralen Insulten und deren Rehabilitation. Schwindelbeschwerden werden angeblich bei ungefähr neunzig Prozent der Patienten durch das Medikament deutlich gebessert und nach HILGER et al., 1974, sogar Perzeptionsschwerhörigkeit bei siebzig Prozent, allerdings in Verbindung mit verschiedenen Herz- und Kreislaufmitteln. BÖHME, 1975, konnte bei zwanzig Fällen von Presbakusis eine Zunahme des Hörvermögens in fünfundachtzig Prozent sprach- und vierzig Prozent auch reintonschwellenaudiographisch objektivieren als Zeichen nicht nur einer peripheren Wirkung auf das Innenohr sondern besonders auch eines zentralen Einflusses bei der Analyse. Ein vollständiges Verschwinden von pathologischem Nystagmus und Schwindelgefühlen beobachtet YOSHIMOTO, 1972, bei allen drei Patienten mit Neuronitis vestibularis (17, 35, 36, 43, 56, 67, 82, 96, 124, 126, 128, 131, 165, 222).

3. EINFLUSS AUF DEN GLEICHGEWICHTSSINN

Die antivertiginöse Wirksamkeit des Medikaments erklären sich Untersucher wie EICHHORN 1969, YOSHIMOTO 1972, HILGER et al. 1974, KHAN 1975 und JUDGE sowohl mit einer Normalisierung des gestörten oder Unterstützung des kontralateralen gesunden Bogengangapparats durch peripher vestibulär endoanästhetische Einflüsse oder Reaktivierung von Sinneszellen, als auch mit einer Dämpfung etwa der Formatio reticularis oder Förderung der zentralen Ausgleichsmechanismen durch Hemmung, vielleicht auch Ausschüttung einer wichtigen Substanz oder innere Blutverschiebung, die beispielsweise bei Zerebralsklerotikern die verlorengegangene Autoregulation wieder in Gang setzen könne (55, 68, 76, 77, 100, 126, 132, 144, 165, 167, 222).

4. INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Als Indikation von Naftidrofuryl gelten heute akute und chronische, funktionelle und organische, zentrale und periphere Durchblutungs und Ernährungsstörungen. Im einzelnen bessern sich angeblich Zerebralsklerose mit Symptomen wie Vergeßlichkeit, Konzentrationsmangel, Abnahme der Merkfähigkeit, Nachlassen der Intelligenz, Depressionen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Ohrensausen, organische Psychosyndrome, Hirnerschütterung, Apoplexie, Schädel-Hirn-Verletzungen und ihre Folgezustände, MENIERE'scher Symptomenkomplex und Neuronitis vestibularis, Vertebralis-Basilaris-Insuffizienz und Sehstörungen, Presbakusis, akuter Hörsturz und postoperative Cochleastörungen (17, 29, 35, 36, 43, 56, 67, 96, 111, 124, 126, 128, 131, 132, 156, 222, 226).

Ebenso geeignet soll es sein zur Behandlung der verschiedenen Stadien nach LERICHE-FONTAINE (5, 22, 32, 37, 55, 68, 105, 127, 144, 156, 160, 184, 199, 201, 206).

Kontraindiziert ist das Medikament bei frischem Myokardinfarkt und schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz ohne Digitalisierung (100, 102).

VI. METHODE

1. VERSUCHSPERSONEN

Unsere eigenen Untersuchungen der Wirkung von Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl auf den experimentell erzeugten Nystagmus umfaßten zunächst zehn Normalpersonen, um einen ersten Überblick zu gewinnen. Davon waren zwei Frauen und acht Männer mit einem Lebensalter zwischen dreiundzwanzig und dreiunddreißig Jahren und einem Körpergewicht von sechzig bis achtundsiebzig Kilogramm.

Später wurden die Versuche auf fünfundzwanzig Probanden ausgedehnt, damit die zahlenmäßigen Voraussetzungen erfüllt waren für eine ausreichende statistische Sicherung der Ergebnisse. Dieses endgültige Kollektiv setzte sich zusammen aus neun weiblichen Untersuchten mit einem Alter zwischen zweiundzwanzig und vierunddreißig Jahren und Gewicht von sechsundvierzig bis vierundsechzig Kilogramm und sechzehn männlichen Versuchspersonen mit einem Alter zwischen zweiundzwanzig und vierunddreißig Jahren und Gewicht von sechzig bis sechsundachtzig Kilogramm. Das mittlere Lebensalter betrug 26,12 Jahre und das durchschnittliche Körpergewicht 67,6 Kilogramm.

Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Experimente auf ihre Gesundheit hin überprüft und insbesondere befragt, ob eine Kollapsneigung oder Herzinsuffizienz bestehe und frühere Erkrankungen von Gehör und Gleichgewichtssinn bekannt seien. Zusätzlich wurde eine Ohrenspiegelung durchgeführt und etwa vorhandenes Cerumen entfernt, obwohl das bei einer kalorischen Langzeitreizung keine sonderliche Rolle spielt (119). Außerdem blieben Fälle bei denen dann das Elektronystagmogramm eine abnorm geringe oder starke vestibuläre Reaktion aufwies, von vornherein ausgeschlossen. Schließlich mußte gewährleistet sein, daß die Probanden während der Versuche nicht unter anderen Medikamenten standen und sich in gut ausgeruhtem und völlig Alkohol-freien Zustand befanden (21, 46, 49, 89, 119, 158, 169).

2. VERABREICHUNG DER MEDIKAMENTE

Die drei Medikamente Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl können leider nicht alle in der gleichen Darreichungsart und einer feststehenden Dosierung angewendet werden.

Wir entschlossen uns dafür, 150 Milligramm Bencyclan in Form von drei Ampullen FLUDILAT^{R} und 200 Milligramm Naftidrofuryl als eine Ampulle DUSODRIL-PI^{R} jeweils in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung als 250-Milliliter-Dauerinfusion intravenös zuzuführen. Eine höhere Dosierung erschien bei der gegebenen Versuchszeit von Seiten der Hersteller nicht vertretbar und eine kleinere Menge in Anbetracht der geringen Nebenwirkungen nicht notwendig.

Vergleichbare Dosierungsvorschläge für Flunarizin bestehen noch nicht. Außerdem kann das Medikament nicht intravenös verabreicht werden. Wir folgten deshalb der Empfehlung des Herstellers und gaben 50 Milligramm Flunarizin in fünf Tabletten zu je zehn Milligramm aufgelöst in wenig Wasser per os. Hundert Milligramm Flunarizin sind eigenen Beobachtungen zufolge mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und zwanzig Milligramm der Substanz im Interesse einer vergleichbaren Wirksamkeit nicht mehr angebracht, wie Vorversuche an sieben Normalpersonen zeigten.

Um Restwirkungen des vorangehenden Pharmakons auf das Ergebnis der nächsten Versuche möglichst aus dem Weg zu gehen, wurde zwischen den einzelnen Arzneimittelprüfungen ein freier Zeitraum von wenigstens zwei Tagen eingelegt, andererseits bei den Versuchen ein Höchstabstand von vier Tagen eingehalten, sodaß Änderungen im Zustand des Gleichgewichtsorgans, wie sie langfristig auftreten können, keine wesentliche Rolle spielen.

3. THERMOSTIMULATOR

Zur kalorischen Dauererregung des Labyrinths verwendeten wir ein neu entwickeltes Gerät, den sogenannten "Thermostimulator".

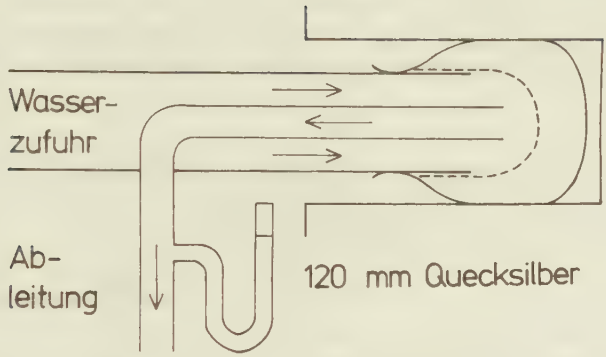
Die gewöhnlich durchgeführte Prüfmethode, bei welcher der Gehör-

gang mit Wasser von dreißig und vierundvierzig Grad Celsius gespült wird, besitzt von vornherein bekannte Nachteile, die immer wieder zu Verbesserungsvorschlägen führten (13, 15, 40, 60, 94, 133, 135, 169, 200, 202, 211, 219). So ist die Wasserspülung nicht anwendbar bei Trommelfelldefekten, weil dabei Wasser ins Mittelohr gelangt, Krankheitskeime eingeschleppt werden und durch direkte Erregung des horizontalen Bogengangs kein Seitenvergleich mehr möglich ist (194). Versuche, das durch Einlegen eines Gummifingerlings zu verhindern, temperierte Luft, die Kältewirkung schnell verdunstender Flüssigkeiten, Ultraschall oder rotatorische Reize zu benutzen, führten nicht zu befriedigenden Ergebnissen (70, 79, 190).

Es ist außerdem kaum möglich, durch Massenspülung in der herkömmlichen Art einen experimentellen Dauernystagmus zu erzeugen, ohne daß sich der Proband einmal bewegt und dabei naß wird. Jetzt steht uns in Form des Thermostimulators eine in der Handhabung einfache Reizmethode zur Verfügung sowohl für die Labyrinthdiagnostik etwa bei chronischer Otitis media als auch für durchgehende Langzeituntersuchungen des kalorischen Nystagmus und seiner Beeinflussung zum Beispiel durch Medikamente.

Bei der Vorrichtung handelt es sich um ein halbgeschlossenes Wasserkreislaufsystem, das über Schläuche auf der einen Seite mit einem Durchlauferhitzer der Firma ATMOS verbunden ist und mit dem anderen Ende in den Ausguß mündet. Die Schläuche vom Wasser zuführenden und ableitenden Schenkel vereinigen sich in einer Art Sonde zum Irrigator, der in den Gehörgang hineingeschoben wird.

Abbildung 4:



Wie die schematische Zeichnung seines Aufbaus zeigt, führt das Rohr A die Spülflüssigkeit zu und das konzentrisch im Schlauch A liegende Rohr B die Flüssigkeit wieder ab. Der äußere Schlauch ist mit einem hauchdünnen Kunststoffüberzug wasserdicht verklebt. Da das Kaliber des zuführenden Schlauches größer ist als der Durchmesser des abführenden, entsteht zusammen mit einem Sperrhahn ein Überdruck von ungefähr hundertzwanzig Millimeter Quecksilber. Dies bewirkt eine bläschenartige Ausweitung des äußerst dehnbaren Sondenkopfs, bis er eng der knöchernen Gehörgangswand anliegt. Damit ist der Nachteil der mangelhaften Anpassung von Metallstiften, wie wir sie in früheren Versuchen mit Peltierbatterien benutzten, behoben (192). Eine besondere Verstärkung an der Spitze verhindert, daß sich das Bläschen nach vorn zum Trommelfell hin ausdehnt und dort einen schmerzhaften Druck erzeugt.

Als Material erweist sich Silikongummi als am besten geeignet. Er ist nicht nur gut zu verarbeiten, sehr dauerhaft und sterilisierbar, sondern besitzt auch eine zehnmal größere Wärmeleitfähigkeit als der von EVIATAR und GOODHILL benutzte Naturkautschuk. Durch Bestreichen des Irrigators mit einem geeigneten Elektrodengelee werden die Unterschiede in der Beschaffenheit der Gehörgangshaut, die mehr trocken, feucht oder fett sein kann,

und ihrer Behaarung, in der sich sonst isolierend wirkende Luftkammern bilden, weitgehend aufgehoben. Verdoppelt man zusätzlich die Spüldauer zum Ausgleich für den thermischen Widerstand der Bläschenwand, dann entsprechen die erzielten Ergebnisse weitgehend denen bei der klassischen Methode nach HALLPIKE (196).

4. AUFZEICHNUNG UND AUSWERTUNG DER ELEKTRONYSTAGMOGRAMME

Es ist allgemein üblich, den Nystagmus als objektives Zeichen der vestibulären Erregung zu beobachten. Wir registrierten den Reaktionsverlauf elektronystagmographisch. Grundlage des Verfahrens ist die Tatsache, daß zwischen Kornea und negativ geladener Retina der Augäpfel eine Potentialdifferenz besteht und das Auge so einen drehbaren Dipol darstellt. Die Ableitung erfolgte über Silber-Silberchlorid-Elektroden, die mit Kontaktgelee überzogen und an beiden Schläfen in Augenhöhe angeklebt waren. Bei jeder Drehbewegung der Bulbi gegenüber der ursprünglichen Achsenstellung ändert sich das abgegriffene Potential, und zwar proportional dem Winkel der Augenabweichung von der Mittellinie.

Nach elektronischer Vorverstärkung an einem Impedanzwandler zeichnete dann ein EKG-Direktschreiber der Firma SCHWARZER mit einer Papier-Durchlaufgeschwindigkeit von zehn Millimeter pro Sekunde die Potentiale auf. Dabei wird normalerweise so gepolt, daß eine Abweichung der Augen nach rechts eine Bewegung der Schreibernadel nach oben auslöst.

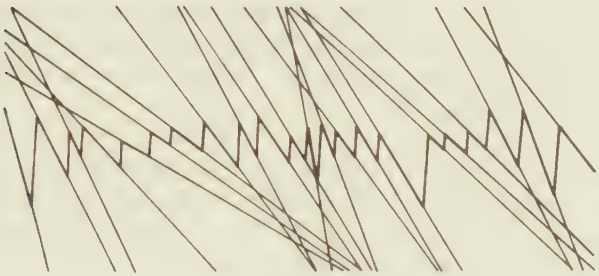
Nach einer Gradeichung am Anfang des Versuchs kann man die Befunde auch zahlenmäßig beschreiben (120, 169, 185).

Die Auswertung der aufgenommenen Kurven kann erfolgen nach Dauer oder Frequenz des Nystagmus, Amplitude oder Winkelgeschwindigkeit der Einzelschläge, dem Verhältnis mehrerer Parameter zueinander oder dem Verlauf im Ganzen als individueller "Vestibularisschrift" (149, 169).

Wir beurteilten den experimentell erzeugten Dauernystagmus nach der Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phasen und gaben das Ergebnis in Winkelgraden pro Sekunde an. MITTERMAIER, 1965, hält die Winkelgeschwindigkeit für eine besonders gute Bewertungsgrundlage, weil sie allein sicher vestibulären Ursprungs ist (7, 59, 109, 120, 213, 214).

In jeder Minute des Langzeitversuchs wurde die mittlere Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase bestimmt. Dabei wurde eine durchsichtige Kunststoffplatte mit zahlreichen Linien parallel zur Vorderkante, die so groß ist, daß sie auf dem ENG-Streifen eine Zeitspanne von einer Minute überdeckt, solange verschoben, bis ihre Lage mit möglichst vielen Nystagmussteigungen übereinstimmte.

Abbildung 5: Nystagmogramm mit eingezeichneten Tangenten an der langsamen Nystagmusphase



Die Versuchspersonen lagen mit geöffneten Augen in einer Licht- und Schall-dichten Kabine auf einer Liege mit einem Kopfteil, das aus der Horizontalen um dreißig Grad angehoben war. Außerdem waren im Untersuchungsraum eine Klimaanlage und eine Lautsprecherbox, über die von außen Tonbänder überspielt werden konnten, installiert.

5. DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTE

Die Durchführung unserer Arzneimittelprüfungen erfolgte nach den Regeln des "doppelten Blindversuchs", das heißt, weder die Testpersonen noch der Untersucher kannten den Inhalt der verwendeten Proben. Nur so kann man eindeutig pharmakologische Wirkungen erfassen. Die Reihenfolge der einzelnen Experimente war randomisiert, sodaß Lernvorgänge und Habituationseffekte keine Bedeutung haben.

Zusätzlich führten wir bei allen Probanden außer den drei Verum-Versuchen noch je einen oralen und einen parenteralen Placebo-Versuch durch. Durch Vergleich der Wirkungen von Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl mit diesen Leer-Proben werden damit Änderungen im Versuchsverlauf, die etwa auf Ermüdungserscheinungen beruhen, eliminiert.

Die allgemeinen Begleitumstände standardisierten wir nach Möglichkeit. So wurden die Experimente nur an Normalpersonen zu üblicher Tageszeit und im Abstand von mindestens zwei, höchstens vier Tagen vorgenommen.

Bei Versuchen, bei denen die Testsubstanz parenteral zu verabreichen war, legten wir am Anfang eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung an und stellten zum Offenhalten der Vene eine langsame Tropfgeschwindigkeit ein.

Der Thermostimulator wurde nach Einführen in den Gehörgang zuerst mit Wasser von Körpertemperatur ohne vestibulärer Reizwirkung durchspült, bis Einstellung und Anpassung des Irrigators stimmten. Dann schalteten wir das Gerät auf die eigentliche Reiztemperatur von dreißig Grad Celsius um.

Um ein gleichbleibend hohes Vigilanzniveau aufrecht zu erhalten, unterhielten wir die Probanden während der Versuche mit einem "Programm" aus Tagesnachrichten, Musik und Rechenaufgaben, deren richtige Beantwortung überprüft wurde (21, 89, 119, 169).

Fünfzehn Minuten nach Versuchsbeginn wurden das Medikament beziehungsweise Placebo verabreicht. Die in parenteraler Form

vorliegenden Testsubstanzen wurden im bypass der Kochsalzinfusion zugeschaltet. Das nur per os einnehmbare Flunarizin und ein entsprechendes Placebo wurden aufgelöst dem Probanden zu trinken gegeben. Die Einlaufzeit der Infusionen betrug fünfundvierzig Minuten, die gesamte Versuchsdauer somit eine Stunde. Über den ganzen Zeitraum registrierten wir fortlaufend die Augenbewegungen des Probanden und notierten gleichzeitig alle auftretenden Unregelmäßigkeiten oder Nebenwirkungen.

VII. ERGEBNISSE

1. ZWISCHENAUSWERTUNG DER VERSUCHE MIT ZEHN PROBANDEN

Nachdem an der fünfteiligen Versuchsreihe mit Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl, oralem und parenteralem Placebo zehn Probanden teilgenommen hatten, faßten wir die bisherigen Befunde in einem prospektiven Ergebnis zusammen. In Tabelle 1 sind die aus jeweils zehn Einzelwerten errechneten mittleren Winkelgeschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen bei den verschiedenen Experimenten von der ersten bis zur sechzigsten Minute aufgeführt. Abbildung 6 zeigt den durchschnittlichen Nystagmusverlauf bei Verabreichung der beiden Leerproben getrennt und zusammen bei allen Placeboversuchen. Dabei bilden in der zeichnerischen Darstellung die Winkelgeschwindigkeit die Ordinate und die Zeit die Abszisse des Koordinatenkreuzes.

Tabelle 1: Die Mittelwerte des Nystagmus von zehn Probanden

Zeit	Ben-cyclan	Fluna-rizin	Nafti-drofuryl	Placebo oral	Placebo parent.
1.	10,3	8,7	8,3	8,5	8,6
2.	13,2	16,6	17,2	14,5	11,7
3.	18,3	19,5	20,3	20,8	14,2
4.	20,2	18,9	20,6	20,6	17,4
5.	19,1	19,7	20,8	20,7	19,1
6.	20,5	18,3	19,4	20,5	19,2
7.	18,6	18,7	18,1	19,5	18,0
8.	16,8	19,1	17,0	17,9	18,2
9.	16,2	18,4	16,9	18,1	16,4
10.	15,4	17,9	16,2	17,5	15,8
11.	16,2	17,8	15,6	16,9	16,4
12.	16,0	16,9	16,9	17,7	16,0
13.	15,5	16,9	16,0	17,8	16,4
14.	14,4	15,0	15,8	16,9	15,7
15.	15,0	14,9	15,7	17,5	15,5
16.	15,6	14,3	15,7	17,8	15,8
17.	15,0	15,0	16,0	17,8	15,1
18.	15,2	15,1	15,9	17,9	16,3
19.	15,4	15,4	15,5	17,5	16,0
20.	15,7	14,4	15,0	18,4	15,6
21.	15,8	15,4	14,8	17,7	15,7
22.	14,3	14,8	15,1	17,9	15,0
23.	14,8	14,8	14,8	18,4	15,3
24.	14,2	14,5	14,2	18,2	15,4
25.	14,3	15,0	14,7	17,9	16,0
26.	14,5	14,4	14,4	18,1	15,6
27.	14,3	14,6	14,4	18,6	16,3
28.	14,3	14,2	13,9	18,2	16,2
29.	13,5	14,2	14,3	17,9	15,7
30.	14,3	14,0	13,3	18,1	16,1
31.	14,3	13,6	13,3	17,8	15,5
32.	14,8	13,5	12,8	17,2	15,4
33.	14,0	13,2	12,9	17,2	16,0

Fortsetzung von Tabelle 1:

34.	14,3	14,0	12,2	17,6	15,8
35.	13,9	13,2	12,5	17,8	16,2
36.	13,1	12,6	12,0	17,6	16,5
37.	12,9	11,5	11,6	17,4	16,3
38.	12,7	12,0	11,5	17,6	15,5
39.	12,7	12,7	12,0	18,1	16,0
40.	13,6	12,8	12,0	17,7	16,3
41.	12,4	12,4	12,4	17,8	16,0
42.	12,7	11,7	12,3	17,9	15,5
43.	13,0	11,6	11,3	18,0	15,9
44.	12,8	11,9	11,7	17,5	16,2
45.	13,0	12,2	11,5	18,0	16,0
46.	13,0	12,5	10,9	18,3	15,8
47.	12,4	12,0	11,3	18,3	15,9
48.	13,5	12,4	11,4	18,0	15,3
49.	12,6	11,7	11,7	17,7	15,1
50.	12,4	11,5	11,8	17,6	15,9
51.	12,0	10,5	11,4	17,6	16,2
52.	12,9	11,1	11,3	18,1	15,7
53.	11,8	11,7	11,6	17,7	15,4
54.	12,8	11,2	10,8	17,3	16,1
55.	11,8	10,6	11,2	17,5	15,7
56.	11,7	11,8	10,9	17,0	15,2
57.	12,1	10,8	10,6	17,2	16,0
58.	11,6	11,5	10,7	16,9	16,2
59.	11,3	11,6	10,0	16,9	15,7
60.	12,1	10,4	9,7	17,0	16,0
(Minute)	(Grad/Sek.)	(Grad/Sek.)	(Grad/Sek.)	(Grad/Sek.)	(Grad/Sek.)

Abbildung 6:

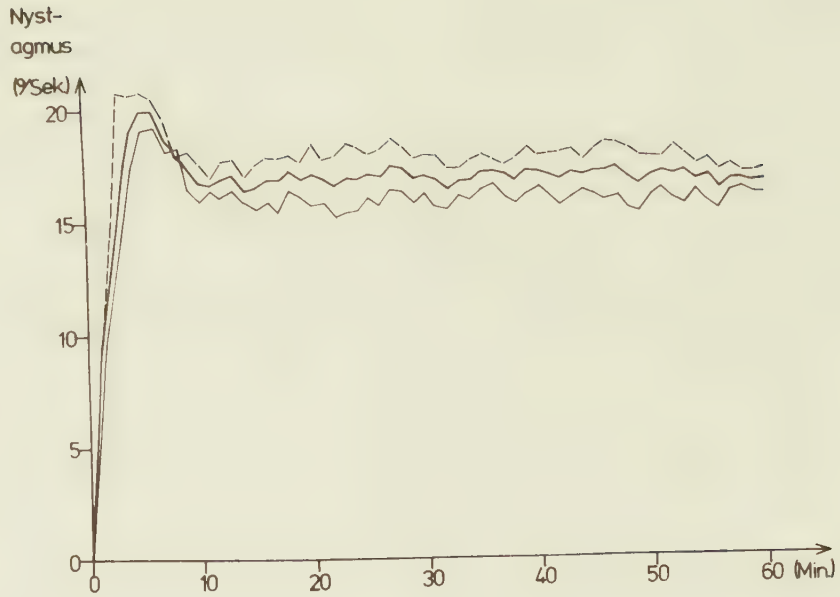
Der durchschnittliche Nystagmusverlauf von zehn Probanden beim Versuch mit oralem Placebo:

---

parenteralem Placebo:

---

und Placebos insgesamt:



Wie man sieht, nimmt der kalorische Dauernystagmus bei gleichmäßiger Reizanwendung mit einer Verzögerung von dreißig bis sechzig Sekunden rasch an Stärke zu, um etwa nach fünf Minuten einen Höhepunkt zu erreichen. Die größte Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phasen beträgt bei den Mittelwerten der Leerproben 20,7 Grad, den Verumversuchen 20,8 Grad und im Einzelfall sogar 31 Grad pro Sekunde. Anschließend fällt der Nystagmus etwas langsamer wieder ab und stellt sich ungefähr 12 bis 15 Minuten nach Reizbeginn auf einen Wert ein, an dem sich in der Folgezeit dann wenig ändert.

Um den Kurvenverlauf bei den Leerversuchen im Bereich dieses "Nystagmusplateaus" zahlenmäßig erfassen zu können, verglichen wir den Mittelwert der sechzehnten bis zwanzigsten mit dem der sechsundfünfzigsten bis sechzigsten Minute. Es ergibt sich ein durchschnittlicher Nystagmusabfall von 1,98 Prozent für die oralen und 0,38 Prozent für die parenteralen Placebos. Durchschnittlich beträgt sein Abfall bei allen Leerversuchen 1,18 Prozent.

Abbildung 7:

Der durchschnittliche Nystagmusverlauf von zehn Probanden beim Versuch mit Bencyclan:

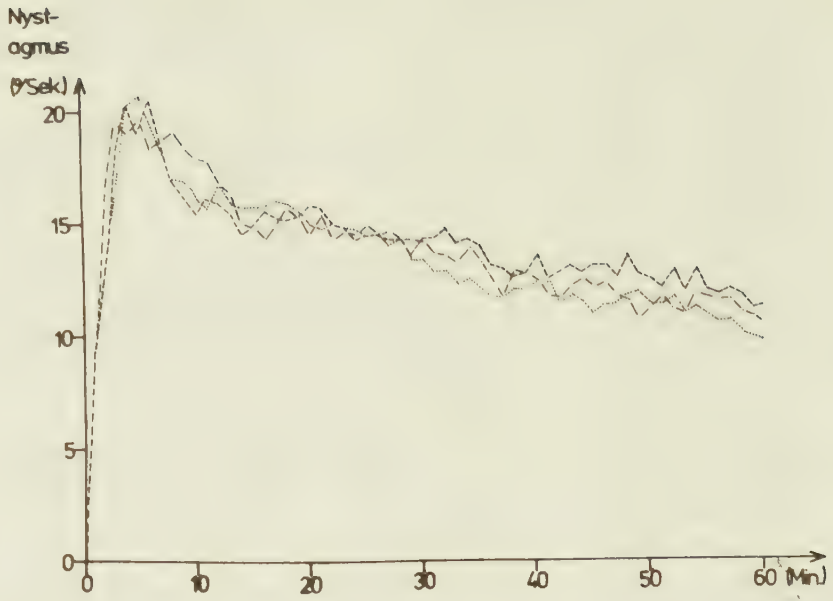
———————

Flunarizin:

———·———·—

und Naftidrofuryl:

.....



In Abbildung 7 ist der Einfluß von Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl auf den experimentellen Nystagmus graphisch dargestellt. Bei allen drei Medikamenten ist nach 14, 17 beziehungsweise 20 Minuten eine deutliche Verringerung der vestibulären Reaktion erkennbar.

Stellt man wieder die Werte der ersten fünf Minuten post applicationem den letzten fünf Versuchsminuten gegenüber, beträgt die mittlere Nystagmusabnahme bei Gabe von 150 Milligramm Bencyclan 22,11 Prozent, nach 50 Milligramm Flunarizin 28,58 Prozent und bei Verabreichung von 200 Milligramm Naftidrofuryl 31,69 Prozent.

Während bei Bencyclan und Naftidrofuryl keine Nebenwirkungen auftraten, fielen die Proben mit Flunarizin allerdings dadurch auf, daß neun von zehn Testpersonen eine bis vier Stunden nach der Tabletteneinnahme eine Müdigkeit an sich beobachteten, die teilweise noch den nächsten Tag anhielt und in drei Fällen mit Gereiztheit verbunden war. Die Prüfung von Flunarizin verlief deshalb nur mit Einschränkung doppelblind.

Für eine stark individuelle vestibuläre Wirksamkeit der Medikamente spricht, daß im Einzelfall eine Nystagmusabnahme von 68,6 Prozent bei Bencyclan, 67,3 Prozent bei Flunarizin und sogar 77,7 Prozent bei Naftidrofuryl gemessen wurde, bei anderen Probanden dagegen kaum ein Einfluß sichtbar war, was nicht mit dem unterschiedlichen Körpergewicht erklärt werden kann. Die Werte der Leerproben schwankten ebenfalls von Person zu Person erheblich trotz gleichen Bedingungen und Ausschluß extremer Fälle als Zeichen der großen Streuung des Nystagmus an sich.

2. ENDGÜLTIGE MITTELWERTE NACH UNTERSUCHUNG VON FÜNFUNDZWANZIG PERSONEN

Nachdem bei unseren Untersuchungen an zehn Personen die Medikamente keine wesentlichen Nebenwirkungen gezeigt haben und eine Wirkung auf den Nystagmus sichtbar war, führten wir die Versuche weiter an insgesamt fünfundzwanzig Probanden durch.

Tabelle 2 enthält die Mittelwerte des Nystagmus bei den drei Medikament- und zwei Placeboversuchen aufgrund der Meßdaten aller Probanden. In Abbildung 8 sind dieselben Zahlen in Form von Kurven dargestellt.

Tabelle 2: Die absoluten Mittelwerte des Nystagmus von fünfundzwanzig Probanden

Zeit	Bencyclan	Flunarizin	Naftidrofuryl	Placebo oral	Placebo parent.
1.	11,40	9,80	10,24	10,08	10,44
2.	16,20	16,08	15,84	14,96	15,32
3.	20,08	19,84	19,88	18,44	18,96
4.	21,84	20,08	21,08	20,40	20,76
5.	20,68	19,72	20,00	21,12	21,24
6.	20,24	19,16	19,24	21,28	19,84
7.	19,20	18,72	18,56	20,20	19,20
8.	17,84	19,24	17,64	18,80	18,08
9.	18,36	17,92	16,40	18,12	17,16
10.	16,72	17,84	16,20	16,88	16,84
11.	16,52	17,32	15,52	16,84	16,48
12.	15,64	16,64	16,00	16,44	15,92
13.	14,72	15,96	15,44	15,72	15,68
14.	14,96	15,84	15,40	16,52	15,32
15.	14,72	15,32	14,84	15,88	15,44
16.	14,96	15,12	15,04	15,80	15,04
17.	14,72	15,44	14,88	15,40	15,20
18.	14,80	15,16	15,20	16,32	15,32

Fortsetzung von Tabelle 2:

19.	14,60	15,36	14,68	16,04	15,44
20.	14,72	14,92	14,40	16,64	15,04
21.	14,44	14,40	14,24	15,80	15,00
22.	13,80	14,00	14,68	15,92	14,72
23.	13,80	14,20	14,40	15,60	15,00
24.	13,44	13,88	14,24	16,24	14,72
25.	13,40	14,44	13,28	16,16	14,80
26.	13,60	14,20	13,56	15,88	15,12
27.	13,56	14,08	13,36	15,72	15,16
28.	13,28	13,24	12,76	16,12	15,04
29.	13,12	13,24	12,76	15,68	14,68
30.	13,60	13,42	12,48	15,76	15,20
31.	13,56	13,00	12,56	15,92	14,88
32.	13,28	12,52	11,96	15,28	14,72
33.	13,12	13,40	12,08	15,40	15,28
34.	13,24	13,40	11,76	15,88	15,24
35.	12,68	12,72	11,80	15,56	15,36
36.	12,96	12,00	11,60	15,48	14,92
37.	12,68	11,88	11,16	15,68	15,24
38.	12,40	12,44	11,00	15,60	14,80
39.	12,44	12,52	11,24	15,80	15,16
40.	12,56	12,04	11,16	15,60	15,00
41.	12,20	12,36	11,08	15,84	14,84
42.	12,20	11,64	11,32	15,32	14,72
43.	12,12	11,76	10,36	16,08	14,72
44.	11,36	12,08	10,76	15,24	15,16
45.	12,24	11,80	10,08	15,92	14,88
46.	12,12	12,08	10,44	16,20	14,76
47.	12,60	11,60	10,84	16,04	15,20
48.	12,24	11,84	10,80	15,80	14,56
49.	11,60	12,00	10,56	15,56	14,60
50.	11,72	10,96	10,04	15,48	15,00
51.	11,52	10,68	9,80	16,00	14,44
52.	11,60	10,80	9,80	15,32	15,16

Fortsetzung von Tabelle 2:

53.	11,20	11,08	9,76	15,88	14,92
54.	11,96	11,12	9,72	15,68	15,00
55.	11,12	10,28	9,24	15,32	15,00
56.	10,96	10,88	9,36	15,20	14,72
57.	11,32	10,60	9,28	15,84	14,96
58.	10,96	10,52	9,32	15,40	15,04
59.	10,72	10,04	9,12	15,32	14,52
60.	11,04	10,12	8,68	15,40	14,92
(Minute)	(Grad/ Sek.)	(Grad/ Sek.)	(Grad/ Sek.)	(Grad/ Sek.)	(Grad/ Sek.)

Abbildung 8:

Der durchschnittliche Nystagmusverlauf von 25 Probanden beim Versuch mit Bencyclan:

———————————

Flunarizin:

———·———·———

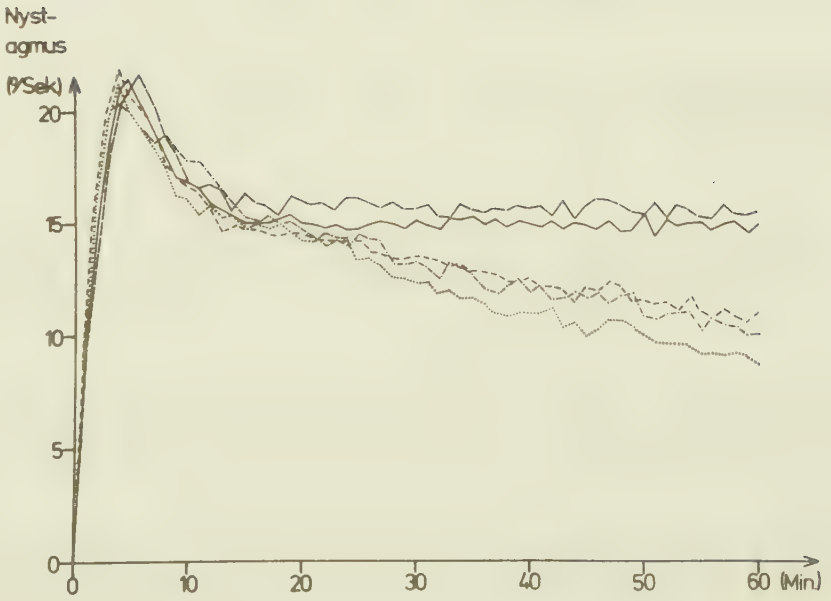
Naftidrofuryl:

.....

oralem Placebo:

— — — — — —

parent. Placebo:



Man erkennt, daß die Ergebnisse der Zwischenauswertung im wesentlichen bestätigt und im einzelnen noch deutlicher differenziert wurden. Die höchsten Nystagmus-Mittelwerte traten nach vier bis sechs Minuten auf mit 20,08 bis 21,84 Grad. Im Einzelfall wurden Extremwerte von 14 beziehungsweise 42 Grad pro Sekunde gemessen.

Als durchschnittliche Mittelwerte der sechzehnten bis zwanzigsten und sechsundfünfzigsten bis sechzigsten Minute errechnen wir bei den oralen Leerversuchen 15,89 beziehungsweise 15,43 Grad, den parenteralen Placebos 15,21 und 14,83 Grad, für die Medikamentproben mit Bencyclan 14,66 und 11,00 Grad, mit Flunarizin 15,21 beziehungsweise 10,43 Grad und mit Naftidrofuryl 14,81 gegenüber 9,18 Grad pro Sekunde.

In Tabelle 3 ist die relative Abnahme des Nystagmus in Prozenten angegeben, wobei der Durchschnittswert der sechzehnten bis zwanzigsten Minute bei jedem Versuch mit hundert Prozent angesetzt wird. Die Nystagmus vermindernde Wirkung der einzelnen Medikamente wird dadurch noch deutlicher. Abbildung 9 zeigt das Ergebnis in graphischer Darstellung.

Tabelle 3: Die relativen Mittelwerte des Nystagmus von fünfundzwanzig Probanden

Zeit	Bencyclan	Flunarizin	Naftidrofuryl	Placebo oral	Placebo parent.
1.	77,76	64,47	69,14	63,44	68,64
2.	110,50	105,79	104,49	94,45	100,72
3.	136,50	130,53	134,34	116,05	124,65
4.	148,98	132,11	142,34	128,38	136,49
5.	141,06	129,74	135,04	132,91	139,64
6.	138,06	126,05	129,91	133,92	130,44
7.	130,97	123,16	125,32	127,12	126,23
8.	121,69	126,58	119,11	118,31	118,87
9.	125,24	117,89	110,74	114,03	112,82
10.	114,05	117,37	109,39	106,23	110,72
11.	112,69	113,95	104,79	104,72	109,66
12.	106,67	109,47	108,04	105,98	104,67
13.	100,41	105,00	104,25	103,46	103,09
14.	102,41	105,00	104,25	103,46	103,09
15.	100,41	100,79	100,20	103,96	98,88
16.	100,93	99,47	101,55	99,94	99,34
17.	99,59	101,58	100,47	99,43	98,82
18.	99,05	99,74	101,03	96,92	100,72
19.	99,86	101,05	99,12	102,71	101,51
20.	100,41	98,16	96,15	100,94	98,82
21.	98,85	94,74	99,12	99,43	98,62
22.	96,63	92,11	99,12	100,19	97,57
23.	96,86	93,42	97,72	98,17	98,62
24.	95,77	91,32	97,72	102,20	96,72
25.	79,14	95,00	89,97	101,70	97,30
26.	94,13	93,42	91,56	99,94	99,41
27.	94,13	92,63	86,16	98,93	99,67
28.	91,68	87,11	84,27	101,45	98,82
29.	91,41	87,11	86,16	98,68	96,52
30.	92,77	88,29	90,02	99,18	99,93

Fortsetzung von Tabelle 3:

31.	92,50	85,53	84,48	100,19	97,83
32.	90,06	82,37	80,08	96,16	96,78
33.	89,50	88,16	81,57	96,92	100,46
34.	90,31	86,54	79,41	99,94	100,20
35.	86,49	83,68	79,68	97,92	100,99
36.	88,41	78,95	78,33	97,42	98,09
37.	86,22	78,16	75,35	98,68	100,30
38.	84,58	81,84	74,27	98,17	99,67
39.	84,86	82,37	75,59	99,43	98,62
40.	85,68	79,21	75,35	98,17	97,57
41.	83,22	81,32	74,81	99,69	99,41
42.	83,22	76,66	76,43	96,41	96,83
43.	82,67	77,37	69,95	101,20	99,67
44.	77,90	79,47	72,65	95,91	97,83
45.	83,49	77,63	68,06	100,19	99,67
46.	82,67	79,47	70,05	101,95	97,04
47.	85,95	76,32	73,19	100,94	99,93
48.	83,49	77,89	72,29	99,43	97,04
49.	77,90	78,95	71,30	97,92	95,99
50.	79,95	72,11	67,79	97,42	98,62
51.	78,58	70,26	66,17	100,69	94,94
52.	79,13	71,05	66,17	96,41	99,67
53.	76,50	72,89	65,90	95,66	98,09
54.	81,85	73,16	65,63	99,69	98,62
55.	75,85	67,63	62,24	96,92	98,62
56.	74,76	71,58	63,20	95,66	96,78
57.	74,76	69,74	62,27	99,69	98,82
58.	73,12	69,21	62,93	96,92	95,46
59.	75,31	66,05	61,58	96,41	98,09
60.	77,22	66,58	58,61	96,92	98,62
(Minute)	(Prozent)	(Prozent)	(Prozent)	(Prozent)	(Prozent)

Abbildung 9:

Die durchschnittliche Nystagmusänderung bei 25 Probanden nach Applikation von Bencyclan:

———————————

Flunarizin:

—·—·—·—·—·—·—

Naftidrofuryl:

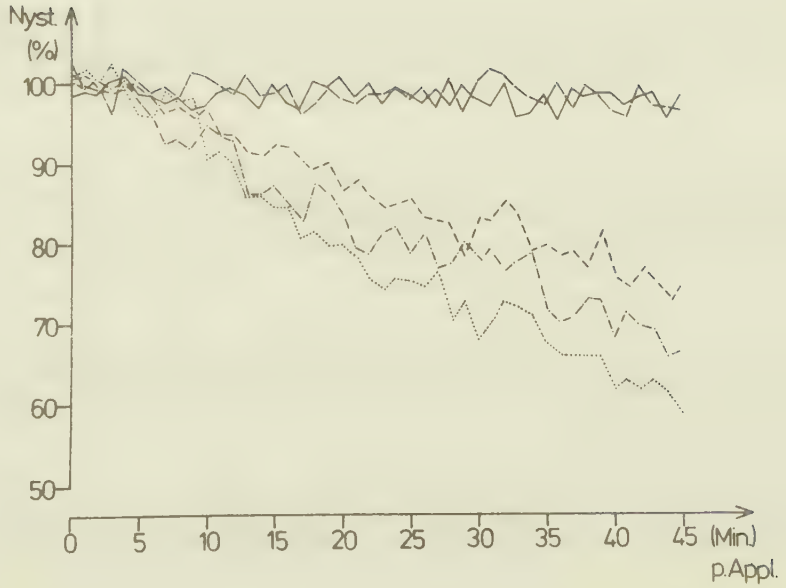
.....

oralem Placebo:

— — — — — — — —

parent.Placebo:

———————————



Die Durchschnittswerte der sechsundfünfzigsten bis sechzigsten Versuchsminute betragen nach Verabreichung von Bencyclan 75,05; Flunarizin 68,62; Naftidrofuryl 61,58; oralen Placebos 97,12 und den parenteralen Leerproben 97,55 Prozent. Damit errechnet sich nach Abzug der mittleren Nystagmusverringerung von 2,66 Prozent bei den Placeboversuchen eine durchschnittliche Nystagmusabnahme vom Beginn der Applikation bis zum Ende der Experimente von 22,29 Prozent durch Bencyclan, 28,20 Prozent durch Flunarizin und 35,76 Prozent durch Naftidrofuryl.

Allerdings wiesen die Präparate keine regelmäßige Wirksamkeit auf. So nahm einmal die vestibuläre Reaktion unter Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofruyl um 68,35; 70,18 beziehungsweise 81,01 Prozent ab, ein andermal sahen wir bei den Medikamenten in der genannten Reihenfolge sogar eine Nystagmussteigerung von 10,4; 4,35 und 10,5 Prozent im Laufe des Versuchs.

3. NEBENWIRKUNGEN DER MEDIKAMENTE UND EXPERIMENTELLE SCHWIERIGKEITEN

Die Nebenwirkungen von Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl sind nach den spontanen Angaben und der gezielten Befragung unserer fünfundzwanzig Versuchspersonen sehr verschieden ausgeprägt.

Bei Verabreichung von 150 Milligramm Bencyclan als Infusion über fünfundvierzig Minuten traten keine Nebenwirkungen auf, die mit Sicherheit vom Medikament herrührten. Anzeichen für einen Kollaps, flush oder kardiopressive Wirkungen sahen wir bei unseren Versuchen mit Bencyclan nicht.

200 Milligramm Naftidrofuryl führten bei gleicher Applikationsweise ebenfalls nicht zu Nebenwirkungen. Die Testpersonen berichteten weder von Hitzegefühlen noch beobachteten wir lokale Reizerscheinungen oder allgemein allergische Beschwerden.

Dagegen wurden einundzwanzig von fünfundzwanzig Probanden nach Gabe von 50 Milligramm Flunarizin von einer Müdigkeit befallen,

die ein bis fünf Stunden später einsetzte und bei einzelnen noch am übernächsten Tag spürbar war. Gelegentlich war dieser Zustand auch mit Gereiztheit verbunden. Urtikaria oder Magenbeschwerden stellten wir niemals fest. Alle Versuchspersonen wurden deshalb ausdrücklich auf ihre Verkehrsuntüchtigkeit nach den oralen Versuchen hingewiesen.

Bevor wir unsere Versuchsergebnisse nach den Regeln der Statistik auswerten, verdienen einige Umstände noch Beachtung, die zum Teil erst mit der Zeit deutlich wurden und möglicherweise einen Einfluß haben auf unser Zahlenmaterial.

So stellten wir fest, daß der Nystagmus sehr von der Aufmerksamkeit der Testpersonen abhängig war und einmal durch bloßes Ansprechen wiederbelebt wurde, bei anderen Probanden dagegen aufgrund ihrer Ermüdung nach einer Stunde trotz aller Bemühungen verfiel. Die auf diese Weise eingeschränkte Versuchszeit hielt uns nicht nur davon ab, bis zur Ausbildung eines längeren Nystagmusplateaus mit der Proben-Verabreichung zu warten, sondern führt auch dazu, daß der langsamere Wirkungseintritt von Flunarizin oder mögliche Retardeffekt von Bencyclan unberücksichtigt bleibt.

4. DESKRIPTIVE STATISTIK

Eingedenk aller Besonderheiten der Kalorisation im allgemeinen und unseres Thermostimulators im speziellen, der möglichen Gewöhnungs- und Lernvorgänge bei den Versuchspersonen, subjektiven Einstellung der Reizstärke und Auswahl der Nystagmusschläge durch den Untersucher wie erwähnten Unzulänglichkeiten in der Durchführung, beobachten wir augenfällige Veränderungen des experimentell erzeugten Nystagmus, die mit Sicherheit auf den verwendeten Medikamenten beruhen. Die Wirkung der untersuchten Substanzen war im Einzelfall sehr verschieden vom errechneten Gesamtergebnis. Dies läßt sich an folgenden Beispielen aus unserem Probandengut rein deskriptiv zeigen.

In Abbildung 10 sehen wir zunächst den ausgeglichenen Verlauf der Nystagmuskurven bei der 24-jährigen Versuchsperson E.S. mit 65 Kilogramm Körpergewicht. Während bei den Leerproben die vestibuläre Reaktion mit der Zeit nur wenig an Stärke verliert, beträgt der Nystagmusabfall nach Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl 25,5; 21,2 beziehungsweise 29,6 Prozent.

Daß nicht immer ein gleichbleibendes Nystagmus-Plateau gewährleistet ist, verdeutlicht Abbildung 11, in der die Abnahme der vestibulären Reaktion um 16,5 beziehungsweise sogar 32,9 Prozent nach Verabreichung der Placebos beim Proband J.B. mit 23 Jahren und 78 Kilogramm Gewicht dargestellt ist. Gleichzeitig macht die "Nystagmus senkende Wirkung" von Flunarizin ganze 13,2 Prozent aus, von Naftidrofuryl dagegen 63 Prozent. Dies ist ein Beispiel, wie bei unseren Experimenten gelegentlich ein Medikament völlig in seiner Wirkung aus dem Rahmen fiel.

Abbildung 12 veranschaulicht dasselbe anhand der Meßwerte der 28-jährigen weiblichen Testperson F.K. mit 61 Kilogramm Körpergewicht, nur in diesem Fall bei Bencyclan mit 66,7 Prozent Nystagmus-Abfall, während gerade Naftidrofuryl, das im Gesamtergebnis am wirkungsvollsten ist, mit 1,3 Prozent hier vestibulär wirkungslos erscheint.

Beim Proband G.B. mit 26 Jahren und 68 Kilogramm Gewicht schließlich nimmt der Nystagmus wieder bei Bencyclan um nur 6,7 Prozent ab im starken Gegensatz zu 63,6 Prozent nach Flunarizin, wie Abbildung 13 zeigt.

Abbildung 10: Der Nystagmusverlauf bei Proband E.S. in allen fünf Versuchen

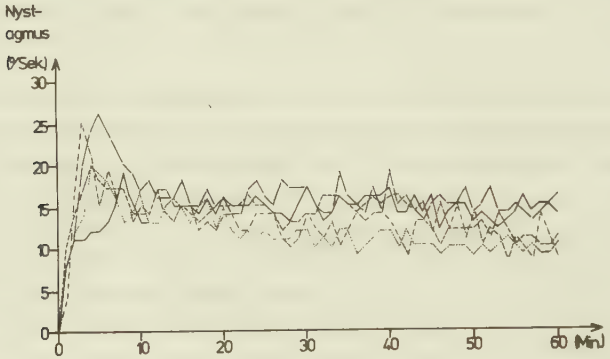
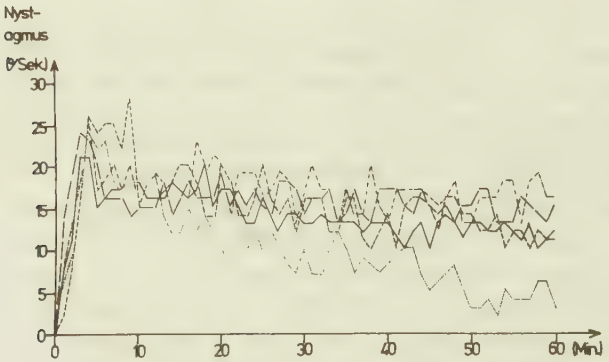


Abbildung 11: Der Nystagmusverlauf bei Proband J.B. in allen fünf Versuchen



Bencyclan Flunarizin Naftidrofuryl Placebo oral Placebo paren

Abbildung 12: Der Nystagmusverlauf bei Proband F.K. in allen fünf Versuchen

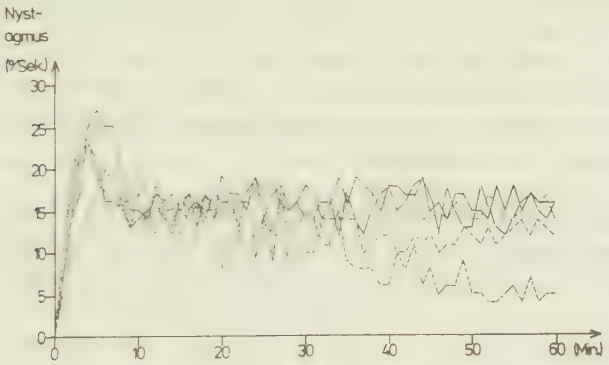
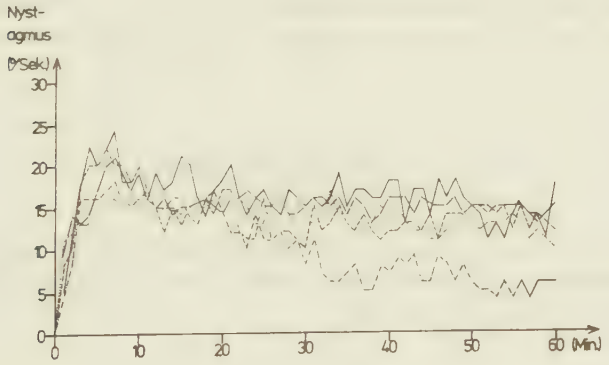


Abbildung 13: Der Nystagmusverlauf bei Proband G.B. in allen fünf Versuchen



Bencyclan Flunarizin Naftidrofuryl Placebo oral Placebo parent.

5. STANDARDABWEICHUNG DER EINZELWERTE

Die analytische Statistik ermöglicht uns, in Form der Standardabweichung ein genaues Maß für die jeweilige Streuung aller Einzelwerte um ihr arithmetisches Mittel anzugeben, wobei wir davon ausgehen, daß unsere Befunde normal verteilt, das heißt, nicht von systematischen Faktoren abhängig, sondern durch zufällige Fehler bei der Durchführung oder individuelle Unterschiede der Versuchspersonen bedingt sind.

Wir stellen bei unseren Versuchen mit Bencyclan, Flunarizin, Naftidrofuryl, oralem und parenteralen Placebo Standardabweichungen der auf je fünfundzwanzig Einzeldaten beruhenden Mittelwerte fest bis zu 6,36; 5,32; 5,34; 4,85 beziehungsweise 6,59 Grad Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen pro Sekunde.

Betrachtet man nur den Abschnitt der Experimente von der sechzehnten bis sechzigsten Minute, wo ausgeglichene Kurvenverläufe der vestibulären Reaktion vorherrschen, betragen die maximalen Abweichungen bei den fünf Versuchen in der genannten Reihenfolge immer noch 4,06; 4,49; 4,19; 3,34 beziehungsweise 3,29 Grad pro Sekunde. Die Standardabweichungen sind also teilweise fast halb so groß wie die zugrundeliegenden Mittelwerte des Nystagmus.

6. VARIATIONSKOEFFIZIENTEN

Miteinander vergleichen kann man die beobachteten weiten Streuungen nach Umrechnung in Variationskoeffizienten, die nach der Formel $VK = \frac{s \cdot 100}{\bar{X}}$ gebildet werden.

In Tabelle 4 sind die Variationskoeffizienten der Mittelwerte von der ersten bis sechzigsten Minute bei allen fünf Versuchen aufgeführt.

Abbildung 14 zeigt ihren Verlauf im besonders wichtigen Bereich

ab der sechzehnten Minute.

Erwartungsgemäß treten die größten Variationskoeffizienten am Anfang der Versuche mit Bencyclan, Flunarizin, Naftidrofuryl, oralem und parenteralem Placebo auf, wobei Werte erreicht werden von 39,24; 40,17; 33,97; 37,33 beziehungsweise 35,96 Prozent.

Während sie dann im weiteren Verlauf ab Verabreichung der Leerproben höchstens noch 21,22 beziehungsweise 22,80 Prozent betragen, steigen die Variationskoeffizienten bei den Experimenten mit Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl auf Werte bis 37,17; 44,68 beziehungweise 43,71 Prozent an in dem Maße, wie diese den kalorisch erzeugten Dauernystagmus herabsetzen.

Tabelle 4: Die Variationskoeffizienten des Nystagmus von fünfundzwanzig Probanden

Zeit	Bencyclan	Flunarizin	Naftidrofuryl	Placebo oral	Placebo parent.
1.	37,04	40,11	33,97	37,32	35,96
2.	39,24	27,63	26,82	29,93	31,56
3.	28,21	22,67	26,87	24,47	27,26
4.	24,29	26,50	21,11	26,80	31,03
5.	25,99	26,57	20,61	22,96	31,03
6.	24,26	21,71	18,93	21,64	25,23
7.	27,64	20,89	19,34	19,34	25,38
8.	28,62	22,09	20,88	23,44	18,62
9.	24,90	25,02	19,12	20,73	17,94
10.	26,38	25,47	21,23	19,15	20,97
11.	21,83	20,73	19,61	18,76	19,95
12.	17,98	23,07	20,33	19,14	18,03
13.	18,76	19,52	15,31	18,25	15,59
14.	16,78	19,85	15,23	18,04	16,82
15.	21,35	21,57	16,47	20,31	16,00
16.	19,01	18,04	15,65	20,03	14,47
17.	19,47	21,41	16,73	16,44	17,43
18.	22,85	19,49	20,28	18,56	17,85
19.	19,51	22,07	19,14	18,10	16,94
20.	20,62	20,01	16,99	15,43	16,34
21.	17,55	18,81	24,52	19,93	14,27
22.	21,95	18,44	19,93	19,35	16,58
23.	23,00	22,73	21,59	18,96	15,99
24.	25,22	20,62	19,44	15,42	16,24
25.	20,70	21,45	22,33	14,26	13,93
26.	22,53	19,82	20,87	16,29	14,83
27.	21,84	22,91	23,76	14,04	14,46
28.	22,54	24,40	23,32	17,21	15,29
29.	19,75	20,94	29,17	14,34	14,14
30.	23,15	26,72	26,19	21,22	13,43
31.	22,84	19,98	29,08	17,58	14,56
32.	23,46	24,63	23,95	16,20	15,26
33.	18,97	26,92	24,12	16,66	15,64

Fortsetzung von Tabelle 4:

34.	21,32	26,47	25,19	18,21	15,18
35.	25,53	29,37	27,68	17,98	18,21
36.	27,58	28,26	21,40	15,94	16,64
37.	21,89	31,05	30,47	17,54	15,18
38.	26,34	32,99	28,75	15,26	17,98
39.	27,27	26,50	31,90	20,09	17,00
40.	28,53	33,95	30,24	15,15	17,53
41.	30,39	31,50	27,32	19,43	14,25
42.	27,89	23,12	30,04	16,61	19,12
43.	28,01	30,29	33,88	18,22	17,38
44.	28,28	35,12	29,42	16,65	17,00
45.	25,54	33,09	32,26	16,81	17,53
46.	27,40	31,79	33,30	15,22	15,68
47.	29,52	32,26	29,73	17,95	14,84
48.	25,54	34,19	34,23	14,27	14,58
49.	24,51	19,35	35,97	18,75	15,82
50.	30,52	35,97	41,71	17,40	17,32
51.	28,59	36,94	42,28	18,31	22,80
52.	28,16	36,75	37,49	18,82	18,23
53.	32,71	39,50	41,65	17,84	17,94
54.	33,92	35,43	35,21	15,37	16,55
55.	25,48	39,64	35,52	18,82	17,85
56.	32,31	36,79	38,01	16,78	14,61
57.	35,22	36,74	43,50	18,65	12,13
58.	33,68	36,63	41,41	17,38	12,95
59.	37,17	44,68	39,45	19,74	19,49
60.	33,22	40,87	43,71	17,88	16,97
(Minute)	(Prozent)	(Prozent)	(Prozent)	(Prozent)	(Prozent)

Abbildung 14:

Der Verlauf der Variations-koeffizienten beim Versuch an 25 Probanden mit Bencyclan:

Flunarizin:

-·-·-·-·-·-

Naftidrofuryl:

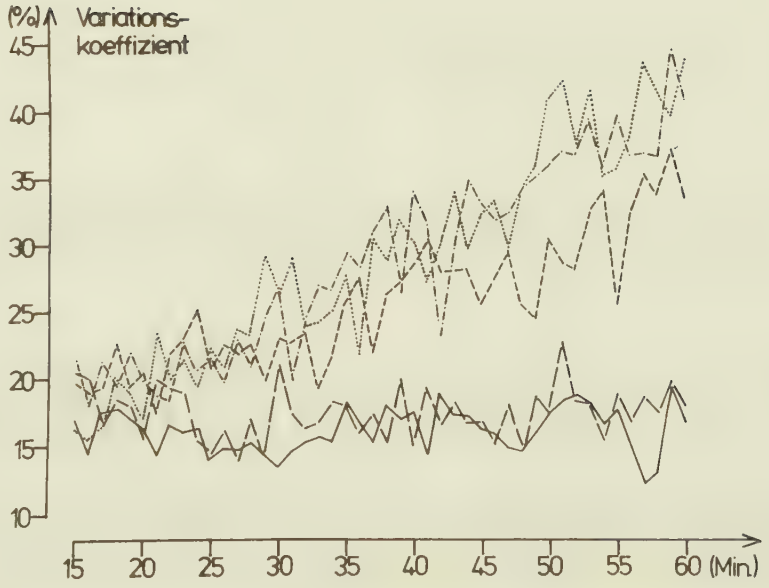
.....

oralem Placebo:

– – – – – –

parent. Placebo:

———————



7. DEUTLICHKEIT DER VERSCHIEDENEN WIRKUNGEN

In Anbetracht der breiten Streuung der vestibulären Reaktionen und ihrer Beeinflussung durch die Testsubstanzen stellt sich damit als wichtigste Frage überhaupt, in wie weit bei unseren Versuchen eine Wirkung der Medikamente auf den Nystagmus tatsächlich gesichert werden kann.

Wir unterzogen unsere Werte zur Berechnung der Signifikanz einer Varianz- beziehungsweise Kovarianzanalyse.

Dazu werden, um von den zufälligen Anfangsunterschieden zum Zeitpunkt der Applikation unabhängig zu sein, alle folgenden Meßwerte einer jeden Versuchsperson zuerst auf ihren Ausgangswert relativiert. Dann bildet man aus jeweils fünf solchen zeitlich aufeinander folgenden Meßwerten Mittelwerte zur achtzehnten, dreiundzwanzigsten und so weiter bis zur achtundfünfzigsten Minute. Sie erfüllen nach entsprechender Transformation in hohem Maße die an sich schwache Forderung der völlig ausbalanzierten Varianzanalyse nach Normalverteilung und Varianzengleichheit in den Gruppen. Wenn man sie schließlich der Prüfung unterwirft mit den festen Größen Wirkstoff beziehungsweise Placebo und Zeitpunkt sowie dem zufälligen Faktor Proband, können die unterschiedlichen Einflüsse der Testsubstanzen auf den Nystagmus statistisch adäquat beurteilt werden.

Losgelöst von den individuellen Unterschieden zwischen den Personen sowie dem Einfluß des fortschreitenden Meßzeitpunktes erhalten wir fundierte Irrtumswahrscheinlichkeiten p über die Trennung zwischen der Gruppe der Medikamente und der Placebos. Bei biologischen Experimenten wird üblicherweise von "signifikanten" Befunden gesprochen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,002 ist, anderen Autoren zufolge wenigstens 0,05 oder mindestens 0,01 beträgt (80, 153, 186, 191, 223).

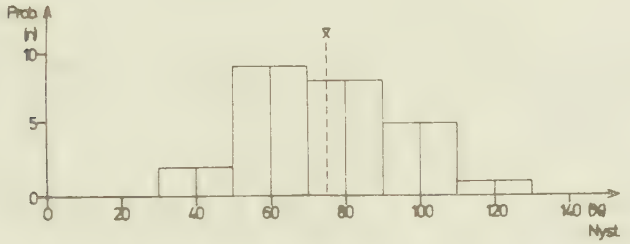
Bei unseren Versuchen unterscheiden sich die Medikamente Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl in ihrer Wirksamkeit varianzanalytisch auf $p<0{,}0001$-Niveau hochsignifikant von den oralen und parenteralen Placebos. Während die vestibuläre Wir-

kung von Naftidrofuryl und Flunarizin bereits in der zehnten bis fünfzehnten Minute nach Applikation die 1-Prozent-Signifikanzschränke überschreitet, was bei der oralen Darreichungsweise von Flunarizin überraschend ist, tritt bei Bencyclan diese zuverlässige Trennung erst nach einer Einlaufzeit von zwanzig bis fünfundzwanzig Minuten auf.

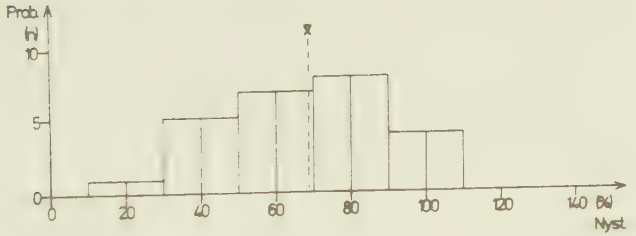
Mit Hilfe der anschließend durchgeführten Kovarianzanalyse lassen sich die unterschiedlichen Wirkungen der drei Medikamente beziehungsweise zwei Placebos entsprechend herausarbeiten und, indem die Information der gesamten Kurvenzüge bei der Bewertung herangezogen wird, im zeitlichen Verlauf mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als ein Promille sicher voneinander trennen. Betrachtet man danach gezielte Einzelunterschiede zwischen den Präparaten mit dem DUNCAN-Test, so zeigt sich von den beiden parenteral applizierten Medikamenten das Naftidrofuryl dem Bencyclan in der Nystagmus senkenden Wirkung mit $p<0,001$ klar überlegen. Das oral verabreichte Präparat Flunarizin nimmt auf $p<0,05$-Signifikanzniveau eine deutliche Mittelstellung ein.

In Abbildung 15 ist die Häufigkeit der relativen Nystagmuswerte unserer fünfundzwanzig Probanden nach sechzig Minuten graphisch dargestellt. Dabei zeigt sich, daß trotz den nachgewiesenen Unterschieden in der Beeinflussung der Nystagmusstärke die Variationsbreite der vestibulären Wirksamkeit bei den drei Medikamenten fast identisch ist. Zahlenmäßig betragen die Variationsbreiten am Ende der Versuche mit Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl 0,72; 0,52 und 0,76 beziehungsweise den oralen und parenteralen Placebos 0,50 und 0,38 Grad pro Sekunde. Zu Beginn der Applikation sind die entsprechenden $s_{\bar{x}}$ Werte der Verum- und Placebogruppe mit 0,52; 0,54; 0,46; 0,50 beziehungsweise 0,44 Grad Winkelgeschwindigkeit natürlich noch mehr oder weniger homogen. Die Variationsbreiten der relativen Nystagmusänderungen machen bei den fünf Testsubstanzen in der genannten Reihenfolge plus und minus 3,8; 4,5; 4,6 beziehungsweise je 1,6 Prozent aus.

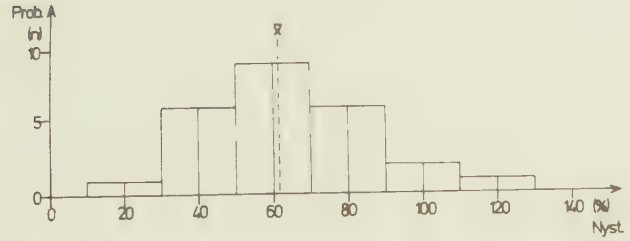
Abbildung 15: Die Häufigkeit der relativen Nystagmuswerte nach 60 Minuten beim Versuch an 25 Probanden mit Bencyclan:



Flunarizin:



Naftidrofuryl:



IX. DISKUSSION

1. METHODISCHE SCHWIERIGKEITEN

Mit der Indikation "Schwindel" wird eine breite Palette von reinen Psychopharmaka, Kombinationspräparaten und vasoaktiven Substanzen angeboten. Darunter befinden sich auch die von uns untersuchten Medikamente Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl. Diese sollen sogar in knapp 89, über 87 beziehungsweise 92 Prozent der Fälle vestibulär wirksam sein (35, 44, 205).

Oft liegen solchen Erfolgen aber subjektive Angaben der Patienten über ihr Befinden, vom Arzt abhängige Diagnosen und Beurteilungen des Krankheitsverlaufs zugrunde.
Außerdem sind bei herkömmlichen Gleichgewichtsprüfungen praktisch nur Kurzzeitmessungen möglich, die Zahl klinisch vergleichbarer Fälle unzureichend oder die Zusatzbehandlung eigentlich wirksam (125). Von anderer Seite werden zu Recht die Unbeständigkeit vestibulärer Erscheinungen und häufigen Spontanheilungen dagegen gehalten (88).

Uns veranlaßten diese Schwierigkeiten, die Wirkung jener drei vasoaktiven Substanzen auf einen experimentell erzeugten Nystagmus bei fünfundzwanzig Normalpersonen in Form von Langzeitmessungen zu untersuchen. Durch kontinuierliche Dauerreizung mit einem Thermostimulator müssen wir dabei weniger mit Habituationsvorgängen rechnen als dies bei Anwendung wiederholter Einzelreize der Fall ist (194). Wir sind uns aber im Klaren darüber, daß auch bei der von uns verwendeten Reizmethode Änderungen im Vigilanzniveau der Probanden vorkamen und noch andere Einflüsse vorhanden waren, die in das Endergebnis miteingehen. Unsere Befunde sind nur als Steine in einem Mosaik zu sehen, anhand dem wir uns ein Bild von der tatsächlichen Wirksamkeit der Medikamente machen können.

Die Dosierung unserer Medikamente erfolgte nicht nach einer genauen Meßgröße, die für alle einheitlich bestimmt werden kann, sondern lediglich nach den jeweiligen Höchstmengen-Angaben der

Hersteller und den aufgrund eigener Beobachtungen zumutbaren Nebenwirkungen. Dennoch waren die unerwünschten Wirkungen von Bencyclan und Naftidrofuryl einerseits und Flunarizin andererseits sehr unterschiedlich ausgeprägt. Auch ist die Verabreichung der drei Testsubstanzen in derselben Form nicht möglich. Sie mußten vielmehr einmal als orale Einzelgabe, bei den anderen als intravenöse Dauerinfusion geschehen und erschwert damit zusätzlich einen sinnvollen Vergleich der Arzneimittelwirkungen untereinander.

Vor allem war aber die Meßdauer auf fünfundvierzig Minuten beschränkt, weil dann selbst ausgeruhte Probanden zu normaler Tageszeit bei aller Unterhaltung einschließlich Kopfrechnen begannen, unruhig und müde zu werden. Dadurch bedingte Veränderungen des Nystagmus könnten im weiteren Verlauf trotz Gegenüberstellung von Verum- und Placeboversuchen eine genaue Beurteilung der Medikamentwirkungen in unzulässiger Weise beeinträchtigen (119). Deshalb wird auch von uns der Einfluß der Arzneimittel nicht bis zum Ende vollständig erfaßt. Besonders der für Bencyclan in Anspruch genommene Retardeffekt und langsamere Wirkungseintritt von Flunarizin bleiben unberücksichtigt und es darf nicht aufgrund dieses Akutversuchs allein einem Medikament der Vorzug vor den übrigen gegeben werden.

2. RESULTAT UNSERER UNTERSUCHUNGEN

Zum ersten Mal führten wir kalorische Dauerreizungen mit Hilfe des Thermostimulators an einer größeren Anzahl von Probanden durch. Die Ergebnisse, die wir erzielten, sind denen bei der herkömmlichen Spülung nach HALLPIKE vergleichbar. Außerdem kommt das Wasser nicht mehr mit dem Ohr in Berührung. Damit erleichtert unser Gerät die übliche thermische Prüfung beziehungsweise macht sie bei einer Trommelfelläsion erst in sinnvoller Weise möglich (196).

Anhand der Placebo-Versuche konnten wir ein typisches Verhalten des kalorischen Nystagmus bei gleichmäßiger Reizanwendung wäh-

rend sechzig Minuten feststellen. Seine Stärke erreicht etwa nach fünf Minuten einen Spitzenwert und geht dann in einen horizontalen Verlauf über, an dem sich in der Folgezeit nur wenig ändert. Dieses "Nystagmusplateau" ist sehr geeignet zur Untersuchung vestibulär wirksamer Medikamente.

Innerhalb fünfundvierzig Minuten ermittelten wir schließlich eine Verminderung des experimentellen Nystagmus durch unsere Testsubstanzen Bencyclan, Flunarizin und Naftidroguryl von 22,29; 28,72 beziehungsweise 35,76 Prozent. Die Befunde sind varianz- und kovarianzanalytisch von hoher Signifikanz, obwohl die Standardabweichungen zum Teil fast die halbe Größe der zugrundeliegenden Mittelwerte betragen. Ferner sind sie nach den Regeln des doppelten Blindversuchs erhoben, die lediglich bei Flunarizin nicht voll zur Geltung kamen. Dagegen gibt es bisher unseres Wissens von Bencyclan (205) und Naftidrofuryl (111) nur Erfolgsberichte bei Erkrankungen des Gleichgewichtsorgans. Über Flunarizin liegen zwar elektronystagmographische Untersuchungen an Normalpersonen vor, die Messungen beginnen aber erst nach der Applikation (178).

3. EINFLUSS DER MEHRDURCHBLUTUNG

Damit erhebt sich freilich die Frage, auf welche Weise diese Arzneimittel als peripher und zerebral "vasoaktive" Stoffe die beobachteten Veränderungen der vestibulären Reaktion bewirken. Unseres Erachtens bieten sich vor allem drei Erklärungsmöglichkeiten an, wobei für jedes Medikament eine andere Antwort richtig sein kann.

Einmal sollen die untersuchten Präparate die Durchblutung fördern etwa durch Verminderung der Viskosität oder Erhöhung der Kohlendioxid-Konzentration und Erythrozyten-Verformbarkeit (20). Außerdem erweitern sie angeblich die Gefäße aufgrund muskulotrop spasmolytischer, postganglionär sympathicus-hemmender oder Serotonin- und Bradykinin-antagonistischer Eigenschaften (7). Zusätzlich werden pharmakologische Wirkungen gegenüber Acetylcholin oder auf die Katecholamin-speichernden Granula er-

örtert (145). Es wäre also denkbar, daß eine Mehrdurchblutung der Gehörgangshaut eintritt und durch den somit gesteigerten Kältetransport sich die kalorische Reizstärke ändert. Wir können das schon deshalb ausschließen, weil Flunarizin auch den rotatorischen (178) und Naftidrofuryl einen pathologischen Nystagmus verringert (226). Zur Kalorisation wählten wir außerdem eine Wassertemperatur von dreißig Grad Celsius, die gegenüber dem menschlichen Organismus einen Kaltreiz darstellt. Eine etwaige Durchblutungssteigerung der Gehörgangshaut und des Felsenbeins hätte dann eine Zunahme, niemals eine Verminderung der Reizstärke zur Folge. Die von uns beobachtete Nystagmusverringerung kann auch deswegen nicht auf einer Mehrdurchblutung beruhen.

4. SEDIERENDE UND METABOLISCHE WIRKUNGEN

Der Nystagmus entsteht an sich zentral und ist abhängig vom Wachheitsgrad des Probanden (169). Sowohl Bencyclan als auch Flunarizin und Naftidrofuryl werden tranquillisierende, sedierende und dämpfende Einflüsse auf die Formatio reticularis zugesprochen (180,226,. Wir selbst beobachteten bei den Versuchen mit Flunarizin, die zu randomisierten Tageszeiten stattfanden, erhebliche Ermüdungserscheinungen bei den Testpersonen. Es ist deshalb naheliegend, einen wichtigen Angriffspunkt der drei Arzneimittel im Hirnstamm zu suchen. Dabei möchten wir nicht bezweifeln, daß anästhetische Wirkungen auf die peripheren Sinnesrezeptoren des gereizten Bogengangapparats, wie sie angeblich bei allen vorhanden sind, zusätzlich eine Rolle spielen (138, 176, 199).

Drittens gibt es eine wachsende Zahl von Untersuchungen, nach denen unsere Medikamente den Gehalt an Sauerstoff, Glukose, Glucose-6-Phosphat, energiereichen Phosphaten und Nukleinsäuren erhöhen. Sie sollen die Laktat-Konzentration herabsetzen, die Bernsteinsäure-Dehydrogenase aktivieren und Transport-ATPase hemmen. Angeblich wird die Blut-Hirn-Schranke für Glukose durch jene Substanzen geöffnet und der Einstrom von Calciumionen, die auch in der Endolymphflüssigkeit nachweisbar sind, verringert (97, 159, 166, 178). Nachdem die Transformation mechanischer

Reize in elektrische Erregungen Energie verbraucht und der Nystagmus bei Mangelversorgung verfällt (173), müssen deshalb noch Membran- und Stoffwechseleinflüsse in Erwägung gezogen werden. Tatsächlich sind sie zur Zeit ein Hauptthema der angiologischen Forschung (99) und wahrscheinlich an der vestibulären Wirksamkeit der untersuchten Präparate ebenfalls beteiligt. So hält man zum Beispiel eine Förderung zentraler Ausgleichsvorgänge auf diese Weise für möglich.

Es erscheint aufgrund der vorliegenden Ergebnisse mit Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl jedenfalls aussichtsreich, weitere Versuche am experimentell erzeugten Nystagmus anzustellen, um dem unterschiedlichen Wirkungsverlauf mehr Rechnung tragen zu können. Der vestibuläre Einfluß der Medikamente sollte bei gleicher Dosierung ohne Anwendung der Kalorisation überprüft werden, damit gegebenenfalls die Bedeutung der Reizmethode erkennbar wird.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

1. VERSUCHSAUFBAU

Wir prüften in einem Doppelblindversuch an fünfundzwanzig Normalpersonen die Wirkung von drei vasoaktiven Substanzen auf einen kalorisch erzeugten Nystagmus von einer Stunde Dauer.

Die vestibuläre Reizung erfolgte mit einem "Thermostimulator". Dabei wird in einer Wärme leitenden Sonde, die im Gehörgang liegt, das zur Kalorisation verwendete Wasser durch ein größeres Rohr zu- und einen darin konzentrisch liegenden Schlauch abgeführt, ohne mit der Gehörgangswand unmittelbar in Berührung zu kommen. Die Übertragung der Wärmeenergie auf den Gehörgang geschieht über eine hauchdünne Silikonmembran, die aufgrund des entstehenden Überdruckes bei der Spülung den knöchernen Gehörgangswänden eng anliegt. Die Wassertemperatur regelt ein VARIOTHERM-Durchlauferhitzungsgerät der Firma ATMOS.

Bei den untersuchten Medikamenten, die alle eine zerebrale Wirkung besitzen sollen, handelt es sich um folgende drei Präparate:

Bencyclan-hydrogenfumarat wird seit ungefähr 10 Jahren zur Therapie von Durchblutungsstörungen verwendet und als einziger wirksamer Bestandteil des Handelspräparates FLUIDIAT^{R} von der Dr. THIEMANN GmbH in Lünen hergestellt.

Flunarizin-dihydrochlorid ist ein Erzeugnis der JANSSEN GmbH in Düsseldorf und befindet sich noch in Erprobung als Weiterentwicklung des Cinnarizins, das schon 20 Jahre bekannt ist.

Naftidrofuryl-hydrogenoxalat wird schließlich unter den Präparatenamen DUSODRIL^{R} im In- und PRAXILENE^{R} im Ausland von der LIPHA GmbH in Essen ebenfalls zur Behandlung von Durchblutungs- und Ernährungsstörungen seit rund 10 Jahren produziert.

Flunarizin kann im Gegensatz zu den beiden anderen Medikamenten nur oral verabreicht werden.

2. ERGEBNISSE

Wir stellten fest, daß sich bei kalorischer Langzeiterregung mit gleichbleibender Reizstärke nach etwa zwölf bis fünfzehn Minuten ein Nystagmusplateau ausbildet, das sehr gut zur Untersuchung von Medikamentwirkungen geeignet ist. Um den vestibulären Reaktionsverlauf zahlenmäßig zu erfassen, stellten wir die Werte der 16. bis 20. Minute denen der 56. bis 60. Minute gegenüber. Dabei betrug die durchschnittliche Nystagmusabnahme nach Verabreichung der Leerproben in dieser Zeitspanne 2,66 Prozent.

Alle von uns geprüften Medikamente führten zu einer Verringerung des experimentellen Nystagmus.
Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte bei den drei Medikamenten zwischen der 16. bis 20. Minute und der 56. und 60. Minute. Die Verminderung der vestibulären Reaktion beträgt nach Abzug der Placebowerte durch Bencyclan 22,30 Prozent, Flunarizin 28,73 Prozent und Naftidrofuryl 35,73 Prozent.

Tabelle 5: Absolute und relative Nystagmusabnahme

Bei Applikation von	Mittelwert der 16. bis 20. Minute	Mittelwert der 56. bis 60. Minute	Nettoabnahme des Nystagmus
Bencyclan	14,66°/Sek. = 100 %	11,00°/Sek. = 75,05 %	22,29 %
Flunarizin	15,21°/Sek. = 100 %	10,43°/Sek. = 68,62 %	28,72 %
Naftidrofuryl	14,81°/Sek. = 100 %	9,18°/Sek. = 61,58 %	35,76 %

Mit Hilfe der Varianzanalyse konnten wir die Gruppe der Medikamente und Placebos auf $p < 0{,}0001$-Niveau voneinander trennen.

Die vestibuläre Wirkung von Naftidrofuryl und Flunarizin überschreitet bereits 10 bis 15 Minuten nach Applikation die 1%-Signifikanzschranke, was bei der oralen Darreichungsweise von Flunarizin überraschend ist. Die gleiche Deutlichkeit erreicht der Einfluß von Bencyclan auf den Nystagmus erst nach 20 bis 25 Minuten. Kovarianzanalytisch lassen sich die Arzneimittel mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p<0,001$ in ihrer Wirkung unterscheiden. Beim DUNCAN-Test erwies sich Naftidrofuryl dem Bencyclan auf 1-Promille-Niveau überlegen, während Flunarizin mit $p<0,05$ dazwischen steht. Die Variationsbreiten der vestibulären Wirksamkeit waren bei allen drei Medikamenten fast identisch und betragen zahlenmäßig am Ende der Versuche mit Bencyclan, Flunarizin und Naftidrofuryl 0,72; 0,52 beziehungsweise 0,76° pro Sekunde Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen.

3. BEURTEILUNG

Man muß sich freilich im klaren darüber sein, daß von der Wirksamkeit bei einem kalorisch erzeugten Nystagmus nicht ohne weiteres auf den Nutzen des Arzneimittels bei krankhaftem Schwindel geschlossen werden darf.

Als Gesamtdosierung der Medikamente wählten wir Mengen, die an der oberen Grenze der von den jeweiligen Firmen angegebenen Richtwerte liegen.

Außerdem konnten wir die Experimente trotz unseres "Unterhaltungsprogramms" nicht über 60 bis 70 Minuten hinaus ausdehnen, weil dann die Versuchspersonen unruhig und müde wurden. Im beobachteten Zeitraum von 45 Minuten nach Applikation der Medikamente nimmt deren Wirkung laufend zu entsprechend ihrer Kumulation im Körper. Unsere Werte besagen also nur, daß bei der Darreichungsweise und Meßdauer dieses Akutversuchs von den drei Testsubstanzen Naftidrofuryl die größte Wirksamkeit besitzt.

Während bei den Präparaten Bencyclan und Naftidrofuryl so gut wie keine Nebenwirkungen auftraten, stellten wir bei 21 von 25 Probanden auf die Einnahme von Flunarizin hin eine deutliche

Ermüdung von lang anhaltender Dauer fest. Nachdem bekannt ist, daß die Stärke des Nystagmus in hohem Maße abhängig ist vom Wachheitsgrad der Versuchsperson, ist es nicht ausgeschlossen, daß die vestibuläre Wirksamkeit von Flunarizin teilweise auf der sedierenden Wirkung dieser Substanz beruht.

Schließlich nehmen alle drei Arzneimittel spezifische Stoffwechsel- und Membranwirkungen für sich in Anspruch. Da einerseits das Labyrinth selbst als physikalisches Meßorgan medikamentös nicht verändert werden kann, andererseits unsere Versuchspersonen über einen normalen Hirnkreislauf verfügen, kommen als mögliche Ursache für ihre vestibuläre Wirksamkeit auch metabolische Eigenschaften in Frage, sei es, daß ein zentral dämpfender Einfluß den Nystagmus senkt, oder, daß Ausgleichsmechanismen in ihrer Leistungsfähigkeit günstig beeinflußt werden.

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL M.

Doppelblindversuch mit FLUDILAT bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Migräne.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

2. ABELS H.

Über Nachempfindungen im Gebiet des kinästhetischen und statischen Sinnes.
Ein Beitrag zur Lehre vom Bewegungsschwindel (Drehschwindel).
Z. Psychol. 43: 268: 1906.

3. ADRIAAN J. u. PHILLIPSZOON M. D.

Influence of Cinnarizine on the Labyrinth and on vertigo.
Clinic Pharmacology and Therapeutics,
St. Louis, Vol. 3, No. 2, Seite 184, 1962.

4. ALBERT v. H.

Die vestibuläre Habituation.
Klin. Wochenschr. 49: 121: 1971

5. ALEMANY J.

Zur Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen mit Naftidrofuryl.
Therapiewoche 19: 949: 1969.

6. ARNER O., DIAMANT H. u. GOLDBERG L.

Effects and sideeffects of motion sickness preparations.
Acta oto- laryngologica suppl. 116: 19: 1954.

7. ASCHAN G., BERGSTEDT M. u. GOLDBERG L.

The effect of some antihistaminic drugs on positional alcoholic nystagmus.
Acta oto- laryngologica suppl. 140: 79: 1957.

8. ASCHAN G.

Nystagmography.
Acta oto- laryngologica suppl. 128: 1956

9. ASCHOFF J. C.

Zur Differentialdiagnose und medikamentösen Therapie des Schwindels.
Med. Welt 25: 35: 1974.

10. ATKINSON D. E.

The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers.
Biochemistry 7: 4030: 1968.

11. BAITSCH R.

Versuche mit FLUDILAT bei Patienten in den Stadien II bis IV.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

12. BARKEY DE M. E. et al.

The borrowing-lending hemodynamic phenomenon (Hämometakinesia) and its therapeutic application in peripheral vascular distrubances.
Anu. Surg. 126: 850: 1947.

13. BARANY R.

Physiologie und Pathologie des Bogengangsapparats beim Menschen.
Wien 1907.

14. BARTELS H.

FLUDILAT bei beginnender zerebraler Gefäßsklerose.
Therapiewoche 25: 2867: 1974.

15. BARTELS M.

Berichte der deutschen otologischen Gesellschaft 20: 214: 1911.

16. BATKE K., BUCHWALSKY R., BAIRMEYER J., HOFFMANN G. u. REINDEL H.

FLUDILAT bei trainierten Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit der Beine.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

17. BAURAND C. u. VIGOUROUX R. P.

Prüfung von DUSODRIL bei Schädeltraumen.

18. BECK C.

Das statoakustische Organ. In BENNINGHOFF A. u. GOERTTLER K.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Bd. III, Seite 492.
Urban u. Schwarzenberg Verlag München, Berlin u. Wien, 1967, 8. Auflage.

19. BECKER H. M.

Naftidrofuryl, eine neue gefäßaktive Substanz in der vorbereitenden Arterien-Gefäßchirurgie.
Medizinische Klinik 65: 359: 1970.

20. BEHRENS E.

Medikamentöse Beeinflussung der Hirndurchblutung durch STUTGERON.
Med. Welt 17: 2029: 1966.

21. BENSON A. J., GOODNEY B. B. u. REASON J. T.

The effect of instruction upon postrotational sensation and nystagmus.
Acto oto- laryngologica (Stockholm) 62: 442: 1966

22. BERGHAUS H. u. SENGE T.

Erste klinische Erfahrungen mit DUSODRIL bei arteriellen Verschlußkrankheiten
Hippokrates 39: 82: 1968.

23. BERNSMEIER A. u. GOTTSTEIN U.

Periphere arterielle Gefäßstenosen und Verschlüsse. Diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte vom Standpunkt des Internisten.
Internist 6: 16: 1965.

24. BERTRAM M. E. et al.

Untersuchungen zur Wirkung vasoaktiver Substanzen nach rekonstruktiven Gefäßeingriffen.
Med. Welt 23: 1161: 1972

25. BLUMENTHAL A.

Beitr. Anat. etc. Ohr 20: 307: 1923/24.

26. BOCK P. K.

Beitrag zur Pharmakokinetik von FLUDILAT beim Menschen.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

27. BÖGER J.

Doppelblindversuch mit FLUDILAT bei geriatrischen Patienten.
Therapiewoche 25: 2866: 1974.

28. BÖHLAU V.

Rehabilitation mit FLUDILAT in der präklinischen Geriatrie.
Therapiewoche 25: 2865: 1974.

29. BÖHME

Vorläufige Behandlungsergebnisse bei Presbakusis mit DUSODRIL.
Prüfbericht 1975, unveröffentlicht.

30. BOENNINGHAUS H.-G.

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Springer Verlag 1972, 2. Aufl.

31. BOER E. de, CARELS J. u. PHILLIPSZOON A. J.

The torsion swing. A simple rotation test
Acta oto- laryngologica (Stockholm)
56: 457: 1963.

32. BÖTTICHER R. u. RAITHEL D.

Klinische Erfahrungen mit dem neuen Gefäßaktivator DUSODRIL.
Med. Klinik 66: 1571: 1971.

33. BOLLINGER A.

Internistische Behandlung peripher arterieller Durchblutungsstörungen.
Schweiz. Med. Wochenschr. 100: 774: 1970

34. BOLLINGER A. u. LÜTHY E.

Kompensationsgrad arterieller Verschlüsse und intravenös verabreichte vasoaktive Medikamente.
Schweiz. Med. Wochenschr. 97: 122: 1967.

35. BORDES L. R., BARADAT P., LIENHARDT H. u. DEBRIE J. C.

Gefäßerweiternde Therapie in der Ohrenheilkunde. Bedeutung von DUSODRIL.
Gazette Médicale de France 8: 7196: 1971.

36. BOUVIER J. P. u. CHUPIN B.

Beeinflussung der intellektuellen Leistung chronischer Zerebralsklerotiker durch DUSODRIL. LIPHA-Arzneimittel GmbH Essen, Literaturdienst DUSODRIL Nr. 16.

37. BRACHER H.

Therapeutische Erfahrungen mit DUSODRIL, einem neuartigen Medikament zur Förderung der peripheren Durchblutung.
Der Landarzt 44: 1324: 1968.

38. BRAND J. J.

The effect of repitition on measurements of post-rotational turning sensation and nystagmus in man.
Quart. J. Exp. Physiol. 53: 312: 1968.

39. BREDDIN K., JÄGER W. u. SCHARRER J.

Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Bencyclan, in vitro und in vivo.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

40. BROWN-SEQUARD C.

Course of lectures on the physiology and pathology of the central nervous system.
Philadelphia 1860. Zit. bei JONKEES:
Fortschritte HNO Heilkunde 1: 1: 1953.

41. BUCHWALSKI R. et al.

Körperliches Training und periphere arterielle Verschlußkrankheit.
Zeitschr. Allgemeinmed. 48: 647: 1972.

42. CAESAR K.

Vergleichende quantitative Durchblutungsmessungen an den oberen und unteren Extremitäten bei i.a. und i.v. Infusion von Bencyclan (FLUDILAT).
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

43. CHAPDEVILLE J. u. DECHAUME J. P.

Anwendung von DUSODRIL bei Schädeltraumen.
La Revue de Médicine 12: 1615: 1971.

44. CASTELLINI V.

Esperienze cliniche ad elektronistagmografiche su un nuovo famaca contente cinnarizine nel trattamento delle vertigini.
Bolletino delle Malattie dell orechio, della gola, del naso 87: 107: 1969.

45. CHRISTMANN W.

Eine neue gefäßaktive Substanz: Naftidrofuryl.
Med. Welt 20: 1628: 1969

46. CLAUSSEN C.-F. u. AUST G.

Über das kalorisch ausgelöste Nystagmussignal.
Arch. klin. exp. Ohren, Nasen- u. Kehlkopf-heilkunde, Bd. 2, Seite 156.

47. COLLINS W. E.

Task control arousal and the effects of repeated unidirectional angular acceleration on human vestibular responses.
Acta oto-laryngologica (Stockholm) suppl: 190: 1964.

48. COLLINS W. E.

Subjective responses and nystagmus unilateral caloric stimulation.
Annals oto-laryngol. 74: 1034: 1965.

49. COLLINS W. E. u. GUEDRY F. E.

Arousal effects and nystagmus during prolonged angular acceleration.
Acta oto-laryngologica 54: 349: 1961.

50. CRABBE F.

La function vestibulaire.
Acta med. belg. 1950: 342.

51. CRABBE F.

Present Trends in the Evaluation of vestibular Function.
Pract. oto-rhino-laryngol. 35: 146: 1973

52. CRABBE F., CANBRELIN G. u. PORTMANN G.

Rev. Laryng. Bordeaux 1951: 297.

53. CRAMPTON G. H.

Directional imbalance of vestibular nystagmus in cat following repeated unidirectional angular acceleration.
Acta oto-laryngologica Stockholm 55: 41: 1962.

54. CSALAY L., KOVAIS J. u. CSAKVARI G.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die antithrombotische Wirkung von FLUDILAT.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

55. CZEPAK B.

Untersuchungen zur Therapie organischer arterieller Durchblutungsstörungen mit Naftidrofuryl.
Dissertation, Med. Poliklinik der Universität München, 1973.

56. DANIELCZYK W.

Neue therapeutische Aspekte bei der Rehabilitation zerebraler Gefäßkranker.
Therapiewoche 21: 307: 1971.

57. DEINHARDT J. u. POLLIWODA H.

Die Hemmwirkung von Bencyclan auf die Ausbildung von plättchenreichen Abscheidungsthromben.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

58. DENCK H.

Chirurgische und konservative Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

59. DOHLMANN G.

Physikalische und physiologische Studien zur Theorie des kalorischen Nystagmus.
Acta oto-laryngologica suppl. 5: 1925.

60. DOHLMANN G.

The shape of the crista ampullaris of the semicircular canal from a functional point of view.
Confin. neurol. 21: 361: 1961.

61. DUNLAD K.

Vestibuläre Habituation.
J. comp. physiol. 5: 485: 1925.
Zit. bei H. H. v. ALBERT, Heidelberg, 1966

62. DZAVACHISVILI N. A., GIBRADZE T. A., CAGARELI Z. E., KIPIANI M. K., ASITASVILI S. G. u. KOBALADZE A. S.

Die Wirkung von Bencyclan auf den Verlauf des experimentellen Herzinfarkts.
Arzneimittelforschung 20 1368: 1970.

63. EHRINGER H.

Peripher hämodynamische Kriterien und Durchblutung fördernde Wirkung vasoaktiver Pharmaka bei gesunden Patienten mit Gliedmaßen-Arterienverschluß.
Med. Welt 20: 148: 1969.

64. EHRINGER H. u. SCHREIBER V.

Systemische Applikation vasoaktiver Pharmaka und distale Extremitätendurchblutung bei Patienten mit und ohne Gliedmaßen-Arterienverschlüssen: Raubasin. In EHRINGER H. u. DEUTSCHE, Durchblutungsstörungen.
Schattauerverl. Stuttgart u. New York, 1970.

65. EHRLY H. M.

Verbesserungen der Fließeigenschaften des Blutes: ein neues Prinzip zur medikamentösen Therapie chronischer arterieller Durchblutungsstörungen.
Vasa 2, Suppl. 1, 1973.

66. EHRLY H. M. u. BLENDIN R.

Untersuchungen zur Frage des Einflusses von Bencyclan auf die Fließeigenschaften des Blutes.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

67. EICHHORN O.

Zur Behandlung der ischämischen Hirnschädigung.
Med. Welt 20: 2314: 1969.

68. ELERT O., NIEBEL W., KRAUSE E. u. SATTER P.

Beeinflussung des Energiestoffwechsels der minderdurchbluteten Extremitätenmuskulatur durch Naftidrofuryl.
LIPHA Arzneimittel GmbH Essen, Literaturdienst DUSODRIL Nr. 42.

69. ERCZY L.

Klinische Beurteilung von Bencyclan.
Arzneimittelforschung 20: 1414: 1970.

70. EVIATAR A. u. GOOGHILL L.

A dry calorization method for vestibular function study.
Laryngoscope 78: 1746: 1968.

71. FISCHER P. A.

Deutsches Ärzteblatt 69: 2533: 1972.

72. FISCHER P. A.

Klinische Verifizierung therapeutischer Effekte bei zerebrovaskulärer Insuffizienz.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

73. FLUUR E. u. MENDEL L.

Habituation, effecence and vestibular interplay. Monaural and combined caloric habituation.
Acta oto-larygologica 55: 65, 136: 1962.

74. FLUUR E. u. MENDEL L.

Recording of vertical rotatory nystagmus.

75. FÖDO V.

Die ophthalmologische Anwendung von FLUDILAT und die ophthalmodynamometrische Registrierung seiner Wirkung.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

76. FONTAINE L. et al.

Pharmacologie générale dúne substance novelle vasodilatatice le Naftidrofuryl.
Bulletin de chemie thérapeutique 6: 463: 1968.

77. FONTAINE L., GRAND M. u. FOLTZER S.

Etude del áctivite vasodilatative du Naftidrofuryl.
Bulletin de chemie Therapeutique 1: 39: 1969

78. FORSSMANN B., NENDRIKSSON N. G. u. DOLOWITZ D.

Studies on habituation of vestibular reflexes, habituation in darkness of calorically induced nystagmus, later torsion and vertigo in man.
Acta oto-laryngologica 56: 663: 1963.

79. FRENZEL H.

Kalorische Prüfung mittels Wasserfüllung des Gehörgangs und mittels Luftgebläse.
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 50: 485: 1944

80. FREUDENBERG K.

Grundriß der medizinischen Statistik.
Schattauerverl. Stuttgart u. New York, 1962.

81. GÄRTNER E., ENZENROSS H. G., VLAHOV V., SCHANZENBÄCHER P., BRANDT P. u. HUBERTZ E.

Durchblutung, Sauerstoffdruck und pH des zerebralen Cortex unter Einwirkung von FLUDILAT.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

82. GERIN J.

Doppelblindversuch mit Naftidrofuryl in der Behandlung der zerebralen Arteriosklerose.
The British Journal of Clinical Practice 28: 197: 1974.

83. GERSMEYER E. F. u. NICOLAY M.

Intravenöse Therapie arterieller Verschlußleiden mit Vasodilatantien?
Med. Welt I: 740: 1965.

84. GILLESPIE J. A.

Vasodilator drugs in occlusive disease of the legs.
Lancet II: 995: 1959.

85. GILLESPIE J. A.

Hämodynamische Betrachtungen über die Behandlung chronisch ischämischer Erkrankungen der Beine.
Fortschr. Med. 85: 175: 1967.

86. GOETHE v. J. W.

Seefahrt von Neapel nach Palermo am 29.3. bis 2.4.1787.
In: Italienische Reise.

87. GOTTSTEIN U.

Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen.
HÜTHING Verl., Heidelberg, 1962.

88. GOTTSTEIN U.

Was ist gesichert in der medikamentösen Therapie zerebraler Zirkulationsstörungen?
Medizinische Klinik 68: 947: 1973.

89. GRAMOWSKI K.-H. u. UNGER E.

Experimentelle vestibuläre Habituation bei jungen und älteren Versuchspersonen.
Zeitschr. für Laryngol., Rhinol. u. Otologie 48: 206: 1969.

90. GRIFFITH C. R.

An experimental study of dizzness.
J. Exp. Psychol. 3: 89: 1920.

91. GROHMANN H. W. et al.

Zur akuten Kreislaufwirkung von Raubasin bei Patienten mit pathologischen kardiovaskulären Befunden. In: EHRINGER u. DEUTSCHE, Durchblutungsstörungen, Schattauerverl. Stuttgart u. New Jork, 1970.

92. GUEDRY F. E.

Habituation to complex vestibular stimulation in man. Transfer and retention of effects from twelve days of rotation at 10 RPM.
Percept. Motor Skilp 21: 459: 1965.

93. HACKETHAL J.

Nachoperation.
Verl. Fritz MOLDEN, Wien, 1977.

94. HALLPIKE C. S.

Die kalorische Prüfung.
Pract. oto-, rhino- u. laryngol. 17: 302: 1955.

95. HALLPIKE C. S.

The caloric test.
J. Laryngol. 70: 1956.

96. HAMMER F.

Klinische Erfahrungen mit DUSODRIL bei zerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 19: 2538: 1969.

97. HAPKE H.-J.

Wirkung von FLUDILAT auf die Blut-Hirnschranke.
Therapiewoche 25: 2853: 1974.

98. HEIDRICH H. et al.

Untersuchungen über den Einfluß von Actihämyl auf den peripheren Widerstand und das Herz-Zeit-Volumen.
Zeitschr. Kreislauf 59: 251: 1970.

99. HEIDRICH H.

Ein Vasodilatator - Aspekte und Analyse.
Einleitung des FLUDILAT-Symposions Fuschl 1973.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

100. HEIDRICH H., BARCHOW P., GRAND M. u. FONTAINE L.

Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur hämodynamischen Wirkungweise von Naftidrofuryl.
Arzneimittelforschung 22: 1001: 1972.

101. HEIDRICH H., OTT M. u. SCHLICHTING K.

Blutviskosität unter FLUDILAT in vivo und in vitro - Untersuchungen.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

102. HEIDRICH H. u. WECHSELAU H.

Vasodilatantien bei peripher arterieller Verschlußkrankheit mit Koronarinsuffizienz, Herzinfarkt und Herzschrittmacher. Elektrokardiographische Untersuchungen während intravenöser Naftidrofuryl-Infusion.
Med. Welt 25: 1161: 1974.

103. HEINE H:

Arterielle Gefäßkrankheiten. Klinik und Prognose.
Akademieverl. Berlin, DDR, 1972.

104. HENDRIKSON N. G.

Speed of the slow component and duration in caloric nystagmus.
Acta oto-laryngol. suppl. 125: 1956.

105. HEPP G., LENNERT K. A. u. BRANDT K.

Veränderungen des kapillarmikroskopischen Bildes bei arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen. Vergleichende Untersuchungen vor und nach Sympathektomie und Naftidrofuryl-Infusion.
Münchner Med. Wochenschr. 114: 565: 1972.

106. HERRSCHAFT H.

Regional cerebral blood flow changes effected by vasoactive substances.
In MEYER J., LECHNER H., REIVI M. u. EICHHORN O., Progress in cerebrovascular disease, THIEME Verlag, Stuttgart, 1973.

107. HESS H.

Die obliterierenden Gefäßerkrankungen.
Urban u. Schwarzenberg Verl., München u. Berlin, 1959.

108. HESS H. u. WAGNER E.

Untersuchungen über den Einfluß von FLUDILAT auf die Blutviskosität.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

109. HILD R.

Medikamentöse Prophylaxe und Therapie arterieller Verschlußkrankheiten der Gliedmaßen.

110. HILD R.

Stoffwechselumstellungen bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit nach Applikation von Raubasin. In: EHRINGER u. DEUTSCHE, Durchblutungsstörungen, Schattauerverl. Stuttgart u. New Jork, 1970.

111. HILGER K., RIEDEL U. u. ZAHNEISEN W.

Erkrankungen von Cochlea und Vestibulärapparat als Folge von Durchblutungsstörungen. Bedeutung von DUSODRIL in der Ohrenheilkunde. Therapiewoche 25: 4304: 1974.

112. HOEFT H. J.

FLUDILAT im Doppelblindversuch zur Behandlung zerebraler und peripherer Durchblutungsstörungen. Therapiewoche 22: 905: 1972.

113. HOOD H. J. u. PFALTZ C. R.

Observation upon the effect of repeated stimulation upon rotational and caloric nystagmus. J. Physiol. 124: 130: 1954.

114. HOYER S.

Wirkung von FLUDILAT auf die zerebralen Stoffwechselparameter. Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

115. HYMAN C. u. WINSOR T.

Blod flow redistribution in the human extremity, the diversion phenomenon. Am. J. Cardiol. 4: 566: 1959.

116. JANSSEN RESEARCH PRODUCTS INFORMATION SERVICE

Zusammenfassung der Laborergebnisse der 3 und 6 Monate-Prüfung von Cinnarizin. Archiv-Nr. 2681.

117. JANSSEN RESEARCH PRODUCTS INFORMATION SERVICE

Confidential report on the excretion, metabolism and tissue distribution of flunarizine (R 14950) on the wistar rat. Archiv-Nr. 5492, Beerse, Belgium, 1971.

118. JOHNSON D. D. u. TOROK N.

Habituation of Nystagmus and Sensation of Motion after Notation.
Acta oto-laryngologica 69: 206: 1970.

119. JONKEES L. B. W.

Über die Untersuchungsmethoden des Gleichgewichtsorgans.
Fortschritte HNO-Heilkunde 11: 65: 1953.

120. JONKEES L. B. W.

Elektronystagmographie.
Fortschritte HNO-Heilkunde 12: 325: 1964.

121. JONKEES L. B. W. u. PHILLIPZOON A. J.

Some nystagmographical methods for the investigation of the effect of drugs upon the labyrinth.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 9: 240: 1960.

122. JONKEES L. B. W. u. PHILLIPZOON A. J.

Elektronystagmography.
Acta oto-laryngol. (Stockholm) suppl. 189: 1964.

123. JUCHEMS R. u. RÜCKERT K. H.

Über die Wirkung eines Xanthinderivats auf die zentrale Hämodynamik.
Zeitschr. Pharmakol. Ther. Tox. 2: 170: 1967.

124. JUDGE TH. G.

Über die Wirkung von Naftidrofuryl auf die geistige Funktion älterer Patienten.
LIPHA Arzneimittel GmbH Essen, Literaturdienst DUSODRIL Nr. 26

125. JÜRGENS J. L. u. BERNATZ PH. E.

Arteriosklerosis obliterans. In FAIRBAI J. F. et al., peripheral vascular disease, Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1972

126. KANIG K., NITSCHKI J. u. PEILER-ISCHIKAWA K.

Der Einfluß von Naftidrofuryl auf den P32-Einbau in Nukleinsäuren und Adenosinphosphate des Rattengehirns.
Nervenklinik der Universität Homburg, Saar, 1976.

127. KAPPERT A.

Klinische Erfahrungen mit einer neuen vasoaktiven Substanz: DUSODRIL.
Zeitschr. für Therapie 5: 82: 1967.

128. KAUFMANN J. u. FÖRSTER W.

Behandlungsergebnisse bei peripheren und zerebral-vaskulären Durchblutungsstörungen nach Anwendung von DUSODRIL.
Der Landarzt 46: 688: 1970.

129. KEIDEL W. D.

Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Seite 430, THIEME Verlag, 1970, 2. Aufl.

130. KEMPER F. u. TENFELDE E.

Verhalten von Bencyclan an der Blut-Hirnschranke.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

131. KHAN N. A.

Die metabolische und hämodynamische Wirkung von DUSODRIL bei der Behandlung von Innenohrschwerhörigkeit und Schwindel.
Therapiewoche 25: 48: 1975.

132. KLEIN K.

Über Veränderungen hämodynamischer Parameter im Hirnkreislauf nach vasoaktiver Pharmakotherapie.
Herz-Kreislauf 3: 189: 1971.

133. KLEINFELDT D. u. DAHL D.

Der Einfluß von Temperaturänderungen am horizontalen Bogengang auf den Nystagmus bei thermischer Vestibularisreizung.
Laryng. Rhinol. 53: 687: 1974.

134. KLOSE H. J., RIEGER H. u. SCHMID-SCHÖNBEIN H.

Effekt von Bencyclan auf die Scherungs-induzierte Plättchenaggregation.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

135. KOBRAK F.

Beitr. Anat. etc. Ohr 10: 214: 1918.

136. KOBRAK F.

What is "Nystagmusbereitschaft".
Pract. oto-rhino-laryngol. 8: 25: 1946.

137. KOBRAK F.

Historische Randbemerkungen zur Diagnose "Nystagmusbereitschaft".
Arch. Klin. exp. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde 159: 233: 1951.

138. KÖHLER E., MOTZER S., NOACK E. u. GREEF K.

Die kardiale Nebenwirkung des Bencyclans (FLUDILAT).
Dtsche. Med. Wochenschr. 100: 427: 1975.

139. KÖNIG F. K.

Zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen. Doppelblindstudie zur Überprüfung der Wirkung von FLUDILAT.
Med. Welt 23: 763: 1972.

140. KOHLMEYER K.

Untersuchungen der Wirkung von FLUDILAT bei akuten zerebrovaskulären Erkrankungen mit der Xenon-133-Clearance-Methode.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

141. KOHLMEYER K., BERGER W. u. KOESTER V.

Doppelblindversuch mit FLUDILAT bei akuten lokalen zerebralen Zirkulationsstörungen.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

142. KOMLOS E. u. PETZÖCZ C. E.

Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von N-(3-(1-Benzyl-cycloheptyl-oxy-propyl)-N,N-dimethyl-ammonium-hydrogen-fumarat.
Arzneimittelforschung 20: 1338: 1970.

143. KORNHUBER H.

Physiologie und Klinik des vestibulären Systems.
Archiv klin. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde 194: 111: 1969.

144. KRIESSMANN A. u. RÄDLER H.

Änderung der Unterschenkeldurchblutung während oraler Behandlung mit Naftidrofuryl (DUSODRIL). Münchner Med. Wochenschr. 115: 508: 1973.

145. KUKOVETZ W. R., PÖCH G., HOLZMANN S. u. PALETTA E.

Zum Wirkungsmechanismus von Bencyclan an der glatten Muskulatur.
Therapiewoche 25: 2819: 1974.

146. KUNZE K., BERK H. u. KUNZE A.

Lokale Durchblutung und Sauerstoffversorgung der Skelettmuskulatur des Menschen.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

147. KUSCHINSKY G. u. LÜLLMANN H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
THIEMEverl., 1972, 5. Aufl.

148. LANGE E. u. KÖHLER J. A.

Untersuchungen zur Wirkung von Xantinol-nicotinat auf Herz und Kreislauf.
Arzneimittelforschung 19: 1860: 1969.

149. LAURENT J. G. u. DEMALDENT J. E.

Permanénce à longue échéance des données électronystagmographiques au cours d'examens répétés.
Ann. oto-laryngologica (Paris) 86: 563: 1969.

150. LENGYEL E.

Bewertung der Wirkung von FLUDILAT in der Gerontologie.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

151. LEONARD W.

Intraarterielle Infusionen von FLUDILAT in der internistischen Fachpraxis.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

152. LEYDECKER W., WALLER W. u. KRIEGLSTEIN G.

Steigert Bencyclan den intraoculären Druck?
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

153. LINDMANN H. R.

Analysis of Variance in Complex Experimental Designs.
W. H. FREEMANN and company (San Francisco).

154. LIDVALL H. F.

Vertigo and nystagmus responses to caloric stimuli repeated at short and long intervals.
Acta oto-laryngologica (Stockholm)
53: 33, 507: 1961.

155. LIPHA GmbH

DUSODRIL, Angio- und Stoffwechsel-Aktivator zur Behandlung zerebraler und peripherer Durchblutungs- und Nutritionsstörungen, Informationsheft. DUSODRIL-Beipackzettel.
Arzneimittelherstellung 43 Essen, Westf., BRD.

156. LISTE PHARMINDEX

DROTAX GmbH Verlag, Neu Isenburg, IV. Quartal 1973.

157. LOEPRECHT H. u. NOBBE F.

Flowmessung an den Arterien und Venen des Hundes unter FLUDILAT.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

158. LOTTER A.

Clinical benefits of elektronystagmography.
Arch. oto-laryngol. (Chicago) 90: 478: 1969.

159. MANYAI S.

Über die Wirkung von Bencyclan auf Erythrozytenmembranen.
Therapiewoche 25: 2877: 1974.

160. MARIA DI E.

Behandlung von Verschlußsyndromen der unteren Extremitäten mit täglichen intraarteriellen Infusionen.
La Presse Médicale 76: 2043: 1968.

161. MARPMANN J.

Untersuchung über positive und negative Einwirkung von FLUDILAT (Bencyclan bei Segelfliegern). Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

162. MARTIN M., SCHÄFER G., MARTIN U., KNÜLL W. u. AUEL H.

Die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch FLUDILAT unter besonderer Berücksichtigung der Plättchenadhäsivität.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

163. MEHMKE S.

Diagnose und Therapie der Hörstörungen.
Der Landarzt 43: 1420: 1967.

164. MERDJANOV TSCH. u. SIMENOV K.

Veränderungen des peripheren und Hirnkreislaufs bei der kalorischen Probe an Neurastheniekranken.
Monatsschr. Ohrenheilk. 1972: 475.

165. MEYNAUD A., GRAND M. u. FONTAINE L.

Beeinflussung der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels durch Naftidrofuryl.
LIPHA Arzneimittel GmbH Essen, Literaturdienst DUSODRIL Nr. 28

166. MEYNAUD A., GRAND M. u. FONTAINE L.

Wirkung von Naftidrofuryl auf den energiereichen Stoffwechsel des Gehirns.
Arzneimittelforschung 23: 1431: 1973.

167. MEYNAUD A., GRAND M., BELLEVILLE M. u. FONTAINE L.

Wirkung von Naftidrofuryl auf den energiereichen Stoffwechsel des Gehirns.
LIPHA Arzneimittel GmbH Essen, Literaturdienst DUSODRIL Nr. 41.

168. MITTERMAIER R.

Über systematische nystagmographische Untersuchungen des kalorischen und rotatorischen Nystagmus.
Acta oto-laryngologica 44: 574: 1954.

169. MITTERMAIER R.

Die experimentellen Gleichgewichtsprüfungen. Hals-, Nasen- u. Ohren-Handbuch Bd. III, Teil I, 1965.

170. MÖRL H. et al.

Untersuchung über eine medikamentös gelenkte Blutverteilung als konservativ-therapeutisches Prinzip bei Arteriosklerosis obliterans. Zeitschr. Kreislauf 61: 144: 1973.

171. MOLZAHN M. u. LOHMANN F. W.

Untersuchungen zur Kreislaufwirkung von Raubasin. Zeitschr. Kardiologie 62: 340: 1973.

172. MONTADON A.

Pract. oto-rhino-laryngol. 7: 285: 1945.

173. NIEMEYER W.

Gibt es eine Habituation des Innenohrs? Fortschritte HNO-Heilkunde 20: 198: 1972.

174. NOBBE F.

Experimentelle Untersuchungen zur medikamentösen Therapie arterieller Verschlußkrankheiten. Habil. Schrift, Universität Heidelberg, 1971.

175. OKOS E. u. CZEGLEDI A.

Bericht über die orale Anwendung von Bencyclan. Arzneimittelforschung 20: 1421: 1970.

176. OOSTERVELD W. J.

The Effect of UCB 1402 on vestibular Nystagmus. Pract. oto-rhino-laryngol. 29: 57: 1967.

177. OOSTERVELD W. J.

Pharmacological study on R 14950. Effect on the nystagmus of rabbits. Amsterdam, 1969. JANSSEN research products information service Nr. 4662.

178. OOSTERVELD W. J.

The vestibular Pharmacology of Flunarizin as compared to that of Cinnarizine.
Amsterdam.
JANSSEN research products information service Nr. 6179.

179. OOSTERVELD W. J. u. ZELIG S.

Effects of a combination of Chlorcyclizine hydrochloride and cinnarizine on the linear acceleration test.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 13: 348: 1965.

180. PALLOS L., BUDAT Z., ZOLIOMI G., KOMLOS E. u. PETÖCZ E.

Basische Äther der 1-substituierten Cycloalkan-1-ole. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Strukturformel und pharmakologischer Wirkung.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

181. PANTEL JORDAN

Examination of C14-labeled cinnarizine blood level and excretion in human volunteers.,
New Jork, 1969.

182. PHILLIPZOON A. J.

The effect of some drugs upon the labyrinth. A nystagmographical study.
Thesis, Universiteit Amsterdam, 1959.

183. PIPER W.

Innere Medizin.
SPRINGERverl. Berlin-Heidelberg-New Jork, 1974.

184. PUEL P. et al.

Effects du Praxilene un le débit musculaire des arteritiques determination des clearances aux Xenon 133.
Information Therapeutique 6: 15: 1968.

185. REIN H. u. SCHNEIDER M.

Einführung in die Physiologie des Menschen.
Seite 422.
SPRINGERverl., 1971, 16. Aufl.

186. RENNER E.

Mathematisch-statistische Methoden in der praktischen Anwendung. Seite 29.
Paul PAREY Verl. Berlin-Hamburg, 1970.

187. ROBBINS S. L. u. ANGELL M.

Basic Pathology. Seite 224.
W. B. SAUNDERS Co. Philadelphia-London-Toronto, 1971.

188. ROBERT J. M. u. CHARACHON R.

Efficacité du 516 M. D. sur les vertiges des traumaticés craniens.
Lyon Méd. 22: 1963.

189. ROTE LISTE

Verzeichnis pharmakologischer Spezialpräparate.
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, Frankfurt, 1971.

190. RUTTIN E.

Klinik der serösen und eitrigen Labyrinthentzündung.
Wien, Leipzig, 1922.

191. SACHS L.

Statistische Methoden.
SPRINGERverl. Berlin, Heidelberg, New York, 1970, 2. Auflage.

192. SCHERER H.

Thermoelektrische Reizung des Gleichgewichtsorgans.
Arch. klin. exp. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde Bd. 205, Heft 2, 1973.

193. SCHERER H.

Reisekrankheit. Physiologische Reaktion auf unphysiologische Beschleunigungsvorgänge.
Deutsches Ärzteblatt, 29: 2111: 1975.

194. SCHERER H.

Der Thermostimulator. Ein Gerät zur erweiterten Anwendung der kalorischen Labyrinthprüfung.
Arch. of Oto-, Rhino- u. Laryngology
Bd. 210: Heft 2: 1975.

195. SCHERER H.

Wirkung von Flunarizin auf einen experimentellen Nystagmus.
Flunarizin-Round Table, Düsseldorf, 1976, im Druck.

196. SCHERER H.

Neue Möglichkeiten der kalorischen Labyrinthprüfung.
Habil. Schrift, Universität München, 1976.

197. SCHERER H. u. BSCHORR J.

Die antivertiginöse Wirkung eines neu entwickelten Psychopharmakons (PB 795 BS) im Vergleich zu 2 Standardpräparaten (Dimenhydrinat und L-Hyoscyamin).
HNO-Klinik der Universität München, unveröffentlicht.

198. SCHERER H. u. FRÖHLICH G.

Reactions to coriolis stimulation and postrotatory ENG-response.
Acta oto-laryngologica 74: 113: 1972.

199. SCHERER H. J., MAURER P. C., MACK D., PIGER A. u. FISCHER M.

Unterstützende Behandlung peripherer chronisch-arterieller Durchblutungsstörungen in der Gefäßchirurgie mit Naftidrofuryl.
Therapiewoche 1973: 3307.

200. SCHERER H. u. MÖHRING M.

Gleichgewichtsprüfung bei chronischer Mittelohrentzündung.
HNO-Klinik der Universität München, unveröffentlicht.

201. SCHIMANSKI K.

Diagnose und Therapie chronischer peripherer arterieller Durchblutungsstörungen.
Med. Welt 21: 1379: 1970.

202. SCHMALTZ G.

Proc. roy. Soc. Med., Sec. Otol. 25: 359: 1932.

203. SCHMID-SCHÖNBEIN H., WEISS J. u. BRANDHUBER M.

Der Einfluß von Bencyclan auf das Fließverhalten von Erythrozyten und Vollblut.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

204. SCHWARZ M.

Symptome und Diagnose der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten.
THIEMEverl., Stuttgart, 1956.

205. SELECTA K.-H. V.

Portrait eines Pharmakons. Ein neuer Vasodilatator läßt hoffen.
Selecta 26: 2561: 1972.

206. SILARD A.

Naftidrofuryl, ein peripherer Vasodilatator.
La Presse Médicale 76: 1015: 1968.

207. SOBOTTA J. u. BECHER H.

Atlas der Anatomie des Menschen Bd. III, Seite 409.
URBAN u. SCHWARZENBERG Verl., München u. Berlin, 1969, 16. Aufl.

208. SOLTI F., KRASZNAI J., USKUM M. u. GYEYANFFI G.

Wirkung von FLUDILAT auf die Extremitätendurchblutung und Kreislaufregulation.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

209. SPAAN G. u. HILD R.

Veränderung einiger Stoffwechselparameter in der ischämischen Extremität durch FLUDILAT.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

210. TAJTHY J. u. KOSA L.

Übersicht der Literatur über die Anwendung von FLUDILAT bei Koronarinsuffizienz.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

211. TERRACOL J.

Rev. oto-neuro-ocul. 5: 953: 1927.

212. THIEMANN GmbH

FLUDILAT (Bencyclan) mit substanzeigenem Retard-effekt zur Therapie zerebraler und peripherer Durchblutungsstörungen, Beipackzettel.
Chem. pharm. Fabrik 4628 Lünen, Westf., BRD.

213. TOROK N.

Nystagmus frequency versus slow phase velocity in rotatory and caloric nystagmus.
Ann. Otol. 78: 625: 1969.

214. TOROK N.

A new parameter of vestibular sensitivity.
Ann. Otol. 79: 808: 1969.

215. TRINCKER D.

Physiologie des Gleichgewichtsorgans.
Handbuch der HNO-Heilkunde.
THIEMEverl., Stuttgart, 1965.

216. TRUMBULL R., CHINN H. J., MAAG C. H., MILCH L. J., HANDFORD S. W., SEIBER L. R., SPERLING P. H. u. SMITH P. K.

Effect of certain drugs on the incidence of seasickness.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1: 280: 1960.

217. VÖLKER D.

Rheologische Veränderungen unter oraler Langzeittherapie mit Bencyclan.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

218. VÖLKER D. u. TRÜBESTEIN G.

Orale Langzeittherapie chronischer Arteriopathien mit Bencyclan im Doppelblindversuch.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

219. VOOGD J.

Ned. Keel, Nees, Oor Ver., November 1946.

220. VOSS H. u. HERRLINGER R.

Taschenbuch der Anatomie, Bd III, Seite 24, 136, 235.

221. VYSLOZIL

Zur Funktion der vestibulären Labyrinthgefäße. Monatsschr. für Ohrenheilkunde, Wien: 1969: 410.

222. WALLERSTEIN P. V., LICHT B. u. KRONENWERTH D.

Überlegungen zur Therapie geriatrischer Erkrankungen des Zentralnervensystems.
LIPHA Arzneimittel GmbH Essen, Literaturdienst DUSODRIL Nr. 38.

223. WEBER E.

Grundriß der Biologischen Statistik.
FISCHERverl., Stuttgart, 1967.

224. WEISS E.

Klinische Anwendung von FLUDILAT bei akuten und chronischen zerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 25: Sonderdruck: 1974.

225. WILCKE O.

Ergebnisse der Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen mit Cinnarizin.
Med. Welt 17: 1472: 1966.

226. YOSHIMOTO YUTAKA

A Neurologic Study on vestibular Neuronitis with special Reference to the effectiveness of Naftidrofuryl in inhibiting Nystagmus.
Depart. Otolaryng., Tokyo University, 1972 unveröffentlicht.

Dank sage ich

Herrn Prof. Dr. H. H. Naumann
für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik,

Herrn Prof. Dr. K. Hochstraßer, Universität München,
und Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Hirche, Gesamthochschule Essen,
für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung,

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Scherer
für die Überlassung des Themas,
seine dauernde Hilfe bei den Untersuchungen und
freundschaftlichen Ratschläge bei der Abfassung,

den Herren der Atmos GmbH in Lenzkirch/Schwarzwald,
der Janssen GmbH in Düsseldorf,
der Lipha Arzneimittel GmbH in Essen
und der Dr. Thiemann GmbH in Lünen für
die Bereitstellung der notwendigen Versuchsmittel.

Lebenslauf

Ich wurde am 22. Oktober 1950 in Weingarten in Baden-Württemberg als Sohn des Vorsitzenden Richters Kurt Schmidtmayer und seiner Ehefrau Elisabeth geboren und bin gemeinsam mit meinem jüngeren Bruder im Elternhaus in Ravensburg aufgewachsen.

Dort habe ich die Volksschule, anschließend das Humanistische Gymnasium besucht und am 15. Juni 1970 die Reifeprüfung mit Großem Latinum und Graecum abgelegt.

Vom Herbst 1970 bis Frühjahr 1973 studierte ich Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Hier legte ich am 13. August 1972 das Vorphysikum und am 20. März 1973 das Physikum ab.

Vom Frühjahr 1973 bis Frühjahr 1977 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich am 21. Februar 1977 das Staatsexamen bestand.

Seit dem Wintersemester 1974/75 arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation, mit der ich nun als Assistenzarzt in der HNO-Abteilung der Universität Ulm promovieren möchte.